

1968
THESIS

WURZBURG

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke

5-HYDROXYINDOL-3-ESSIGSÄURE - AUSSCHEIDUNG IM URIN, BEI
PATIENTEN MIT CHRONISCH-REZIDIVIERENDEN MAGEN - DARM - ULCERA

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rolf Clement

aus Bernburg

Würzburg 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0068

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke

5-HYDROXYINDOL-3-ESSIGSÄURE - AUSSCHIEDUNG IM URIN, BEI
PATIENTEN MIT CHRONISCH-REZIDIVIERENDEN MAGEN - DARM - ULCERA

INAUGURAL - DISSERTATION
verfaßt und der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rolf Clement
aus Bernburg

Würzburg 1968

Referent: Prof. Dr. P. Polzien
Korreferent: Prof. Dr. H. Franke

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERBLICK	1
III.	MATERIAL UND METHODIK	11
	A) Material	11
	B) Methodik	12
	C) Umrechnung der Meßwerte	23
	D) Fehlerbetrachtung	26
	E) Rückgewinnungsversuche	28
	F) Konzentrationsänderung bei Aufbewahrung der Proben?	31
IV.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
	A) Ergebnisse der Untersuchungen am Beobachtungsgut	33
	B) Ergebnisse der Untersuchungen zur Methodik	41
V.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	41
	A) Zu den Untersuchungen am Beobachtungsgut	41
	B) Zur Methodik	46
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	50
VII.	LITERATURAUFSTELLUNG	52
VIII.	ANHANG	S. I - LIII

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen über ein körpereigenes Amin, das Serotonin, veröffentlicht. Der Einfluß dieses Stoffes auf Kreislauf, Atmung, Diurese und Gehirnstoffwechsel, sowie seine Bedeutung im Magen - Darmtrakt waren vor allem bisher geprüft worden. Da mindestens 90 % des gesamten Körperserotonins im Intestinaltrakt enthalten sind (RESNICK, 1962), ist es verständlich, daß immer wieder neue Ansätze gemacht wurden, die pathogenetische Bedeutung der Substanz, insbesondere für dort lokalisierte Erkrankungen, aufzuklären. Soweit klinische Untersuchungen über den Serotoninstoffwechsel bei intestinalen Erkrankungen vorliegen, handelt es sich zumeist um die Beobachtung von Einzelfällen, beziehungsweise um Einzelmessungen an umfangreichem Krankengut. Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, bei einer feststehenden Zahl von Patienten, die in den Jahren vorher wiederholt an Magen- oder Darmulcera erkrankt waren, den Serotoninstoffwechsel über längere Zeit zu verfolgen. Dies geschah anhand der Bestimmung der 5-Hydroxyindol-Essigsäure-Ausscheidung im Urin, in einem Zeitraum, in dem erfahrungsgemäß gehäuft Beschwerden auftraten.

II. LITERATURÜBERBLICK

Die Erforschung des Serotonins (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ging zunächst von drei verschiedenen Arbeitsgruppen aus. ERSFAMER (1940) isolierte einen Wirkstoff aus der Magen-Darm-Schleimhaut von Säugetieren, den er Enteramin nannte, und untersuchte dessen Wirkung auf die glatte Muskulatur und den Kreislauf

verschiedener Säuger. REID und BICK beschrieben das Freiwerden eines vasokonstriktorisch wirksamen Stoffes bei der Blutgerinnung und charakterisierten seine Wirkungsweise. RAPPORT und Mitarbeitern gelang eine Reinigung und Isolierung der vasokonstriktorischen Substanz des Serums, die sie mit dem Trivialnamen Serotonin belegten. Nach der Synthese des Serotonins durch HAMLIN und FISHER konnte die chemische Identität der von RAPPORT isolierten Substanz mit dem 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat nachgewiesen werden, und 1952 gelang ERSPAMER und ASERO der Nachweis, daß auch Enteramin mit Serotonin identisch ist.

Als Bildungs- und Ablagerungsstätten des Serotonins gelten vor allem die enterochromaffinen Zellen des Magen-Darmtraktes (ERSPAMER, 1957), in geringerem Maße auch die graue Hirnsubstanz, und dort besonders die Stammganglien. Im Blut ist das Serotonin normalerweise an Thrombocyten gebunden (HUMPHREY), da es von ihnen an den Bildungsstätten des Serotonins im Magen-Darmtrakt aufgenommen und gespeichert wird. Da die Thrombocyten selbst keine 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase enthalten, ist eine Bildung von Serotonin in ihnen ausgeschlossen (UDENFRIEND, 1954). Auch Lunge und Milz enthalten, infolge der Anwesenheit von Thrombocyten und ihrer Zerfallsprodukte, Serotonin. Schließlich befinden sich auch in Mastzellen von Ratten und Mäusen beträchtliche Mengen von Serotonin, nicht aber in Mastzellen des Menschen (AMANN). Gebildet wird das Serotonin aus der körpereigenen Aminosäure Tryptophan durch Decarboxylierung über das Zwischenprodukt 5-Hydroxytryptophan. In der Regel werden nur etwa 1 % des Nahrungstryptophans in den 5-Hydroxyindol-Stoffwechsel eingeschleust (DALGLIESH).

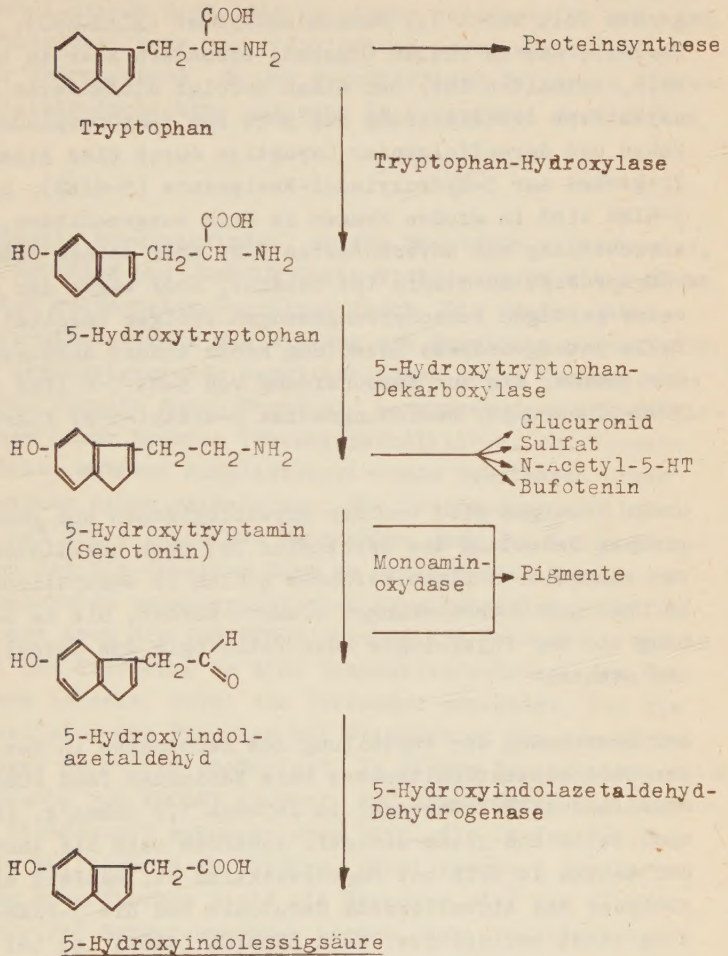


Abb. 1 Auf- und Abbau des 5-Hydroxytryptamins
(Serotonin)

Der normale Abbau des Serotonins (5-HT) erfolgt zum überwiegenden Teil durch die Monoaminoxidase (BLASCHKO), einem Ferment, das in vielen Organen, besonders aber in Leber und Milz, enthalten ist. Der Abbau erfolgt stufenweise mittels oxydativer Desaminierung des 5-HT zum 5-Hydroxyindol-Acetaldehyd und darauffolgender Oxydation durch eine Aldehyddehydrogenase zur 5-Hydroxyindol-Essigsäure (5-HIES). Diese 5-HIES wird in großen Mengen im Urin ausgeschieden. Auch die Ausscheidung von unverändertem 5-HT oder seinem Methylierungsprodukt Bufotenin ist bekannt, aber wegen der normalerweise geringen Ausscheidungsmengen weniger beachtet. Ebenfalls untergeordnete Bedeutung haben andere Abbauege des Serotonins, die zur Ausscheidung von 5-HT-O-Sulfat oder 5-HT-Glucuronid, beziehungsweise N-acetyl-5-HT führen.

Unser heutiges Bild von der physiologischen und pharmakologischen Bedeutung des Serotonins ist noch unvollständig. Aus den zahlreichen Einzelbefunden sollen im wesentlichen die Befunde und Untersuchungen erwähnt werden, die im Zusammenhang mit der Physiologie oder Pathologie des Intestinaltraktes stehen.

Bei Bestimmung der Verteilung des Serotonins in der Mucosa des Gastrointestinaltraktes beim Kaninchen fand ROSENBERG im Magenfundus 18,7 Gamma/g, im Jejunum 1,2 Gamma/g, im Duodenum, Colon und Ileum weniger. Außerdem nahm die Ausscheidung der 5-HIES im Urin bei Magenresektion ab, während einfaches Abbinden das zirkulierende Serotonin und die 5-HIES-Ausscheidung nicht beeinflusste. Nach RESNICK (1961) ist bei Menschen die Duodenalschleimhaut besonders reich an argentaffinen Zellen und enthält die höchste Konzentration an Serotonin. MURRAY und WYLLIE fertigten aus operativ entfernten Mägen vom Menschen Säureextrakte, getrennt nach Präparaten aus dem Antrum und vom Korpusteil, an und prüften ihren Gehalt an

5-HT. Dabei zeigte sich, daß Serotonin vorzugsweise nahe der Schleimhautoberfläche und präpylorisch nachzuweisen war. Dies war überraschend, da die argentaffinen Zellen in tieferen Schleimhautschichten und mehr im Korpusteil anzutreffen sind.

Um die Stelle herauszufinden, an der Serotonin wirksam wird, führten BROWNLEE und JOHNSON Dosis-Wirkmessungen mit 5-HT am isolierten Meerschweinchen-Ileum durch. Sie fanden dabei, daß Anticholinesterase die Wirkung von Serotonin potenzierte, während depolarisierende Ganglienblocker seine Wirkung verhinderten. Bereits durch Serotonin hervorgerufene Kontraktionen wurden durch Hyoscin (Parasympatholytikum) und Procain unterdrückt, während ganglieblockierende Substanzen diese Kontraktionen nicht veränderten. Die Untersucher schließen daraus, daß die Wirkung des Serotonins über den Nervenplexus geht, und daß die Substanz dort an spezifischen Rezeptoren der intramuralen parasympathischen Ganglienzellen angreift. Hierzu paßt auch die von SINGH angestellte Vermutung, daß es sich bei dem Serotonin um eine Transmittersubstanz des Nervensystems handelt, wobei der Verfasser berichtet, daß die Magenmuskulatur des Frosches bei Stimulation des zugehörigen Nervens Serotonin produziert. In diesem Zusammenhang seien auch Versuche von WOOLEY erwähnt, auf Grund derer dem Serotonin die Eigenschaft zugeschrieben wird, die Ca^{++} -Ionenpassage durch die Zellmembran zu fördern. Dabei reagiert das Hormon mit einem spezifischen Lipid als Rezeptor, der aus glatter Muskulatur und Nerven gewonnen werden kann. Der entstehende Serotonin- Ca^{++} -Rezeptor-Komplex ist fettlöslich und vermag so durch Lipoidmembranen zu diffundieren. Physiologisch dürfte dieser Serotonin- Ca^{++} -Wirkungsmechanismus mit der Beeinflussung, beziehungsweise mit der Auslösung der neuromuskulären Erregbarkeit zusammenhängen. In Gebieten der Serotoninproduktion kommt es dabei zu einer vermehrten Ca^{++} -Passage

in das Zellinnere, gefolgt von einem gesenkten freien Ca^{++} -Spiegel, der im Magen-Darmtrakt zu der symptomatisch vermehrten Peristaltik mit der daraus resultierenden Diarrhoe führt.

WARNER (1963) untersuchte 65 Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen funktionellen Ursprungs und schwersten Symptomen. Dabei fand er 9 Patienten mit gesteigerten Blutserotoninwerten und herabgesetzter Urinausscheidung von 5-HIES. Er schließt daraus, daß bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen auf funktioneller Basis der Indolstoffwechsel gestört sein kann. Mit Hilfe der Röntgenkymographie untersuchten weiterhin SZEKELY und LISKA die Serotoninwirkung auf die Magenmotorik. Sie fanden bei 20 Patienten (7 mit Magenulcera, 13 mit digestiven Neurosen) frühestens 1 Minute nach Serotoningabe (5 - 10 mg/2 Min.) eine wesentliche Verminderung der Peristaltikamplitude. Veränderungen der Frequenz, Periodendauer und Wellenlänge waren in ihren Versuchen dagegen weniger eindeutig. SCHMID und Mitarbeiter berichteten 1959 über den Einfluß des Serotonins auf die Motilität des gesamten Magen-Darmtraktes. Sie fanden, daß Serotonin am Magen in Dosen von 2,4 - 11 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{Min.}$ (Injektionsdauer 5 - 12 Min.) in 20 Fällen die Spontankontraktionen hemmte und gleichzeitig den Tonus in 9 von 21 Versuchen verminderte. Die inhibitorische Wirkung von Serotonin auf die Magenbewegungen setzte meist 1 - 2 Minuten nach Injektionsbeginn ein. Sie klang bereits wenige Minuten nach Beendigung der Injektion ab. In 3 Versuchen trat anschließend eine Frequenzzunahme der Magenbewegungen ein. Bei Zufuhr durch die Magensonde waren Dosen bis 2 mg 5-HT/Kg ohne Einfluß auf die Motilität (und Azidität) des Magens. Am Duodenum fanden sich nach Injektion ähnlich hoher Dosen zwei Reaktionstypen. In 6 Versuchen kehrte die Bewegungskurve nach einer initialen Kontraktionswelle noch während der Injektion zum Ruhewert zurück. In weiteren 6 Versuchen führte Serotonin dagegen zu

einer anhaltenden und die Injektion überdauernden "tonischen" Kontraktion. Mit diesem Nachweis der dualistischen Wirkung von Serotonin auf einzelne Abschnitte des Magen-Darmkanals ergibt sich nach SCHMID eine Parallele zur Wirkung dieses Hormons am Kreislauf, wo es in Abhängigkeit von Dosis und Injektionsdauer zur Blutdrucksteigerung und -senkung, Zunahme oder Absinken des Herzminutenvolumens, sowie Anstieg oder Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes kommen kann.

Über die Serotonineffekte auf die Azidität der Magenschleimhaut und des Magensaftes liegen nur vereinzelte Mitteilungen vor. HAVERBACK (1957) beobachtete keine Sekretreaktion auf Serotonin am denervierten HAIDENHAIN-Magen des Hundes. BLACK wiederum zeigte die Verminderung der Magensekretion durch Serotonin. Jedoch unterschieden sich seine Experimente von denen HAVERBACK's dadurch, daß er totale Magenfisteln bei Hunden anwandte, wobei die erhaltene vagale Innervation einen wesentlichen Unterschied darstellt. Nach Vagotomie stellte denn auch BLACK keine Verminderung der Sekretion fest. NICOLOFF und Mitarbeiter berichteten 1963, daß Serotonin allein keine Sekretreaktion am HAIDENHAIN-Magen des Hundes ergibt, daß es jedoch in Dosen von $20 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{Min.}$ die histaminstimulierte Magensekretion fördert. Es wird hinzugefügt, daß Serotonin in diesen Dosen die Magendurchblutung um 67 % steigert, und daß die vermehrte Durchblutung in Gegenwart eines anderen Sekretstimulans die vermehrte Magensekretion nach sich ziehen könnte. In Versuchen von SCHMID (1959) wurde eine geringe Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration an der Magenschleimhaut nach Applikation von $1,6 - 15 \mu\text{g}$ 5-HT/ $\text{Kg}/\text{Min.}$ beobachtet. Nach Ansicht der Verfasser könnte diese Abnahme jedoch durch eine erhöhte Produktion von al-kalischem Nebensekret bedingt sein, ohne daß die Bildung von H-Ionen selbst beeinträchtigt wäre. Hierzu paßt der auffäl-

lige Befund SCHMID's, wonach bei atrophiebedingter histaminrefraktärer Anazidität durch Serotonin eine pH-Verschiebung in das alkalische Milieu eintrat. Dennoch muß noch einmal auf Experimente BLACK's hingewiesen werden, der außer der Ionenverminderung auch ein Absinken des Sekretvolumens zeigen konnte. Schließlich sprechen die Befunde von SMITH und Mitarbeitern am Magenfistel-Hund, wonach die durch Histamin-Dauerinfusion stimulierte H-Ionenabgabe durch Serotonin quantitativ reduziert wird, noch für die Möglichkeit einer echten Verminderung der Säureproduktion bei gleichbleibendem Sekretvolumen.

RESNICK und GRAY zeigten 1961, daß Infusion von 0,1 n HCl in den oberen Intestinaltrakt der Ratte zu einer Abgabe von Serotonin der Darmmuskulatur führt und daß gleichzeitig eine Hemmung der Salzsäurebildung des Magens über 1 Stunde nach der Infusion eintritt. Infusionen von Serotonin in die V.portae hemmte aber die Magensäurebildung nicht, und ebensowenig Wirkung zeigte die Serotoninblockade durch Reserpin auf die Hemmung der HCl-Bildung durch Säureinfusion. Bei späteren Versuchen konnten RESNICK und GRAY (1962) an der Duodenalschleimhaut der Ratte nach Perfusion von 0,1 n HCl eine Abnahme der argentaffinen Granula nachweisen, was für eine Freisetzung von Serotonin spricht. Sie schließen daraus, daß die intestinale Serotonin-Konzentration vom pH-Wert des Lumens abhängig ist und deuten die Möglichkeit eines Rückkopplungsmechanismus an, weil nach ihren Befunden die parenterale Zufuhr von Serotonin außerdem die Magensaftsekretion vermindert. Es wäre danach denkbar, daß Serotonin unter physiologischen Verhältnissen bei Erhöhung der Magenazidität vorzugsweise in der Schleimhaut des Antrums und Duodenums freigesetzt wird und die Azidität über eine Verminderung der Säureproduktion oder eine Verminderung des Sekretvolumens oder eine erhöhte Produktion von alkalischem Nebensekret herabsetzt. Dem Gewebshormon Serotonin würde so die Rolle eines

physiologischen Antagonisten der aziditätsfördernden Geweshormone Histamin und Azetylcholin zukommen. In diesem Zusammenhang soll auch noch die Tatsache erwähnt werden, daß sowohl der Serotoninantagonist d-Lysergsäure-Diäthylamid (LSD 25) als auch der Serotoninliberator Reserpin zu einer Erhöhung der Magenazidität führen (KRENTZ).

Über die pathogenetische Bedeutung des Serotoninstoffwechsels und Zusammenhänge mit der Ulcusgenese liegen wenige Ergebnisse vor. Der am besten bekannte serotoninproduzierende Tumor, das maligne Karzinoid, bewirkt einen erhöhten Serotoninspiegel im Blut. Klinische Folgezustände sind die als Karzinoid-Syndrom zusammengefaßten Symptome: Flush, Bronchokonstriktion und Diarrhoe. Hinzu kommt das häufige Auftreten von Magen-Darm-Ulcera (JENSEN). Auch pathologisch-anatomische Untersuchungen sprechen dafür, daß beim Karzinoid-Syndrom peptische Ulcera gehäuft vorkommen. So fanden sich in einem Material von MACDONALD bei 8 von 21 Patienten mit metastasierendem Dünndarm-Karzinoid Ulcera in Magen und Duodenum. Weiterhin wurde tierexperimentell die Möglichkeit einer Ulcusentstehung am Magen und Duodenum unter Einwirkung von Serotonin beobachtet. KRENTZ und Mitarbeitern gelang es zum Beispiel medikamentös peptische Ulcera zu induzieren, indem sie durch Reserpin eine Hypersekretion mit starker Stimulierung der Cl-Bildung hervorriefen, die sich nicht durch Anticholinergika, Antihistaminika, Vagotomie und Sympathektomie hemmen ließ. Sie führen den ulcerogenen Effekt auf die Wirkung von Serotonin und Histamin zurück. Bei Untersuchungen des Einflusses von Reserpin auf den 5-HT- und Histamingehalt von Rattenmastzellen in Rattengewebe fanden MORAN und WESTERHOLM eine Reduktion der Zahl dieser Zellen und ihres Serotoningehaltes nach Reserpingaben. Auch bei ihren Versuchen traten Ulcera des Antrums auf. NICOLOFF und Mitarbeiter konnten 1965 durch intraarterielle Injektion von Adrenalin, kombi-

niert mit Reserpin oder Histamin, via Katheter in die Gegend der Magenarterie bei Hunden und Katzen ebenfalls Ulcera im Magen und Duodenum erzeugen. Sie teilen außerdem mit, daß periodische Gaben von Katechinaminen die Ulcus- und Perforationsfrequenz erhöhen und die Überlebensdauer senken. SCHMID und Mitarbeiter (1961) prüften an einem aus über 450 Patienten bestehenden gastroenterologischen Krankengut die Harnausscheidung der 5-HIES. Sie konnten bei ihren Fällen von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni keine Erhöhung des Serotoninstoffwechsels erkennen und meinen, daß im Serotonin kein wesentlicher ätiologischer Faktor der Geschwürsentstehung gesehen werden kann.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun die Ergebnisse über die Messung der 5-HIES-Ausscheidung im Harn von wiederholt an Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni erkrankten Patienten mitgeteilt werden, deren Serotoninstoffwechsel auf diese Weise 3 - 4 Monate in Abständen von 6 - 7 Tagen ständig überprüft wurde.

Aufmerksam gemacht durch eine Mitteilung BREZOWKY's über die Abhängigkeit akuter Magenblutungen von Wetterphasen haben wir außerdem versucht, den Zusammenhang zwischen dem Verhalten der 24-stündigen meteorologischen Periodik und dem Ablauf des von uns beobachteten biologischen Geschehens zu klären. Dabei wurden die im 4-monatigen Beobachtungszeitraum gefundenen Werte der 5-HIES-Ausscheidung im Urin zur jeweils herrschenden Wetterphase in Beziehung gesetzt, wobei das medizinmeteorologische Arbeitsschema von UNGEHEUER und BREZOWSKY zugrunde gelegt wurde.

III. MATERIAL UND METHODIK

A. Material

Bei der Gewinnung des ambulant zu überprüfenden Beobachtungsgutes wurden verschiedene Voraussetzungen berücksichtigt. Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, aus deren Vorgeschichte das wiederholte Auftreten von peptischen Ulcera hervorging. Auf Grund der Unterstützung der AOK Würzburg konnte eine größere Zahl solcher Patienten ermittelt werden. Zum anderen durfte zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns bei keinem der Ausgewählten ein Ulcus bestehen, und Funktionseinschränkungen von Seiten der Leber durften nicht vorhanden sein, da diese nach AMANN das Bild über den Serotoninstoffwechsel verändern.

Schließlich war es notwendig, Patienten auszuwählen, die eine bestimmte Zuverlässigkeit bei der Durchführung der Versuche versprachen, zumal ja zu Beginn der Meßreihen keine Krankheitssymptome bestanden. Der Zeitraum, über den sich die wiederholten Messungen erstrecken sollte, wurde an Hand der Anamnesen der vorhergehenden Jahre so festgelegt, daß es möglich war, das Auftreten oder Abklingen von Magenbeschwerden oder das Entstehen und Abheilen eines Ulcus zu beobachten. Dafür wurde die Zeit zwischen September und Dezember als günstig angenommen.

Von den 23 untersuchten Patienten im Alter von 23 bis 65 Jahren (darunter 4 Frauen) hatten 9 bisher drei Ulcera des Magens, 5 zwei oder drei Duodenalulcera, 6 drei- bis viermal abwechselnd Magen- oder Duodenalulcera und 3 hatten mehr als fünf Ulcera, wovon in einem Falle seit 10 Jahren jährlich

ein Ulcus ventriculi im Herbst auftrat. Die Angaben über die Ulcushäufigkeit beruhen auf dem jeweiligen röntgenologischen Nachweis des Ulcus, sind jedoch als Mindestwerte anzusehen, da nicht damit zu rechnen ist, daß stets bei Auftreten von Beschwerden eine Röntgenuntersuchung von Magen oder Duodenum durchgeführt worden ist. In ulcusfreien Zeiten traten bisher bei allen Patienten im Frühjahr und Herbst gehäufte Beschwerden wie Druckgefühl im Magen mit gleichzeitiger Übelkeit und Brechreiz, Schmerzen nach Heben und Bücken, Völlegefühl nach Nahrungszufuhr, Sodbrennen oder Neigung zu Durchfällen und Meteorismus auf.

B. Methodik

Zum Nachweis der 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin wurde die von SCHMID und HENNING 1963 für die quantitative Bestimmung von 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure angegebene Methode benutzt, weil sie sich, wie SCHMID und Mitarbeiter bei Untersuchungen zum Karzinoidproblem 1963 mitteilen, auch zur Bestimmung der 5-HIES im Urin eignet.

Da wir bei unseren Untersuchungen von der Originalmethode in einigen Punkten abgewichen sind, soll im folgenden der von uns durchgeführte Untersuchungsgang zunächst im Überblick wiedergegeben werden. Im Anschluß daran folgt eine genauere Darstellung der Analysenschritte und die Mitteilung einiger Kontrollversuche zur Prüfung der Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Methode.

1. Überblick:

1. Es wurde im Beobachtungszeitraum wöchentlich einmal die 24-Std.-Harnmenge (bzw. in 11 Fällen der 16-Std.-Tagesharn und 8-Std.-Nachtharn) unter Zusatz von 200 ml (bzw. 50 ml) 0,1 n HCl und 5 Tropfen Toluol gesammelt.
2. Davon werden je 20 ml Harn mit NaCl ausgesalzen.
3. Nach Absetzen des nichtgelösten Salzanteiles am Boden wird der Überstand mit 20 ml Essigsäure-Äthylester ca. 3 Minuten ausgeschüttelt. Zweimalige Nachextraktion mit je weiteren 20 ml Essigsäure-Äthylester.
4. Verwerfen der wässrigen Phase und Trocknen der Essigsäure-Äthylester-Phase mit Natrium sulfuricum siccum.
5. Eindampfen der getrockneten Lösung bei 40 - 50° C mit Vakuum-Rotationsverdampfer ROTAVAPOR (Firma BÜCHI, Schweiz).
6. Auflösen des eingedampften Rückstandes in 1 ml Essigsäure-Äthylester.
7. Davon werden mit Kapillarpipette à 0,01 ml zur Kieselgel-Dünnschicht-Chromatographie 0,05 ml in 10 cm breiter Front auf die Platten aufgetragen.
8. Trennung des Gemisches (s.u.).
9. Lokalisieren der getrennten 5-HIES durch Anfärben eines gleichzeitig an den Rändern der Platte angelegten Leitchromatogramms der Testsubstanz (5-Hydroxy-Indol-3-Essigsäure cyclohexylamin-salz der Firma SERVA, Heidelberg) mit 2,6-Dichlorchinonchlorimid, gelöst in Methanol, und Entwickeln der Testpunkte in Ammoniakdampf.
10. Anzeichnen der entsprechenden Fläche im Analysenchromatogramm in Höhe der angefärbten Testpunkte.
11. Herauslösen der in dieser Fläche enthaltenen Plattenbeschichtung und Elution der 5-HIES aus dem Sorptionsmittel mit 4 ml Methanol.

12. Zentrifugieren des Eluats über 10 Minuten, Abgießen des klaren Überstandes und Anfärben desselben mit 0,5 ml Ehrlichs-Diazoreagenz unter Zugabe von 2 Tropfen Ammoniak.

13. Spektralphotometrische Auswertung der gefärbten Lösung 8 Minuten nach Zugabe des Diazogemisches am Photometer VITATRON, bei einer Wellenlänge des verwendeten Lichtes von $\lambda = 544 \text{ m}\mu$, gegen Methanol plus Diazogemisch als Leerwert.

2. Genauere Darstellung und Erläuterung der einzelnen Arbeitsgänge des Verfahrens:

a) Die Aufbereitung des Analysenmaterials

Nach STAHL ist es zweckmäßig, zunächst eine Vortrennung des Analysenmaterials in hydrophile und lipophile Verbindungen vorzunehmen. Die meisten in Betracht kommenden einfachen Indolderivate lassen sich in ihrer undissoziierten Form aus einem sinngemäß gepufferten wässrigen Milieu mit Essigsäure-Äthylester stufenweise extrahieren. Im Einklang damit wurden 20 ml Harn zunächst mit NaCl ausgesalzen, wobei die aus den infolge der Dipolwirkung des Wassers um die Salzionen dichtergepackten Wasserhüllen herausgepressten Eiweißbestandteile aggregieren. Sie werden dabei gleichsam dehydratisiert. Der Überstand wurde von dem am Boden ausfallenden Salz getrennt und in Schütteltrichter abgegossen, wobei ein bestimmter Verlust von der Ausgangsmenge in Kauf genommen werden mußte. Sodann wurde mit 20 ml Essigsäure-Äthylester extrahiert; die Dauer des Ausschüttelns betrug etwa 3 Minuten. Anschließend erfolgte zweimalige Nachextraktion der wässrigen Phase mit je 20 ml Essigsäure-Äthylester. Die Dauer des Ausschüttelns

pro Nachextraktion betrug ebenfalls 3 Minuten.

Die wässrige Phase wurde verworfen, die Essigsäure-Äthylester-Phase mit Natr.sulf.siccum getrocknet. Der getrennte und getrocknete Essigsäure-Äthylester-Extrakt wurde sodann bei 40 - 50° C eingedampft. Anschließend wurde der Rückstand in 1 ml Essigsäure-Äthylester gelöst, und 0,05 ml dieser Lösung zur dünnschichtchromatographischen Auftrennung in ihre Bestandteile aufgetragen.

b) Die Durchführung der Dünnschichtchromatographie:

Die von STAHL beschriebenen Standardbedingungen für die Dünnschichtchromatographie wurden in einigen Punkten nicht eingehalten, so daß das Vorgehen hier noch einmal gesondert beschrieben werden muß:

1. Format der Trägerscheiben: 200 x 200 mm
2. Dicke der Sorptionsschicht (nach Ausstreichen, vor der Trocknung): 250 μ
3. Trocknung der Schicht bei 120° C während 20 Minuten, bei senkrechter Stellung der Platten.
4. Auftragen der Startfront 15 mm von der Plattenunterkante entfernt.
5. Laufstrecke: 150 mm (Start - Front).
6. Trennkammer: Trogkammer mit plangeschliffenem Glasdeckel. Kammersättigung durch an der Kammerwand mit Lösungsmittel getränktem und adhäsiv haftendem Filterpapier. Es wurden pro Kammer gleichzeitig 4 Platten chromatographiert. Entgegen der von STAHL gegebenen Arbeitsanweisung, auf der Plattenrückseite ebenfalls ein mit Fließmittel getränktes Stück Filterpapier zu fixieren, wurden die Platten jeweils zu ei-

nem Paar mit den beschichteten Flächen in 5 mm Abstand zueinander gebracht. Unerwünschte Randphänomene, beziehungsweise ein Durchhängen der Front, konnten bei Betrachtung derselben im UV-Licht nicht gefunden werden, so daß die Annahme der Kammersättigung gemacht werden kann.

7. Trenntechnik: Aufsteigende Entwicklung.
8. Eintauchtiefe der Schicht in das Fließmittel ca. 5 mm.
9. Sorptionsmittel: Wegen seiner Eignung für die Trennung saurer Substanzen wurde Kieselgel G verwendet.
Zur Bereitung der Streichmasse für 5 Platten wurden 30 g Kieselgel G in 60 ml Wasser zu einer dünnflüssigen Suspension verrührt.
10. Fließmittel: Es wurde das für stärker polare Tryptophanstoffwechselprodukte empfohlene Gemisch:
Chloroform - Methanol - Eisessig (75 + 20 + 5 ml) benutzt.
11. Die Trennung wurde bei vollständiger Dunkelheit und Zimmertemperatur vorgenommen. Einseitige Erwärmung der Kammern wurde vermieden.
Ein Oxydationsschutz in der Kammer während der Laufzeit von 60 Minuten durch z.B. CO_2 wurde nicht durchgeführt.
12. Testsubstanz: 5-Hydroxy-Indol-3-Essigsäure cyclohexylaminsalz.
13. Zum Auftragen verwendetes Lösungsmittel: Essigsäure-Äthylester.
14. Konzentration der Lösung: 20 x Konzentration des Harns.
15. Aufgetragene Menge: 0,05 ml der Lösung.

c) Die spektralphotometrische Messung

Die quantitative Bestimmung der mittels Chromatographie gewonnenen Menge 5-HIES, die nach Elution aus dem Sorptionsmittel in 4 ml Methanol gelöst ist, wird spektralphotometrisch vorgenommen. 5-HIES wird deshalb durch Zugabe von Diazoreagenz (0,5 ml eines frisch angesetzten Gemisches von 1 ml Diazo I + 9 ml Wasser + 0,25 ml Diazo II) zu dem nach Zentrifugieren erhaltenen klaren Überstand der methanolischen Lösung in eine gefärbte Verbindung übergeführt, der wahrscheinlich ein Oxy-azofarbstoff zugrunde liegt. Nach KARRER schlagen Oxy-azofarbstoffe durch Zugabe von Alkali nach tieferen Farbtönen um. Dieser Effekt der Farbvertiefung ergab sich, wenn der Lösung einige Tropfen Ammoniak zugesetzt wurden. 8 Minuten nach Zugabe des Diazogemisches und des Ammoniaks wurde die Extinktion der Lösung bei $\lambda = 544 \text{ m}\mu$ gegen Methanol plus Diazogemisch als Leerwert bestimmt (Photometer VITATRON).

3. Untersuchungen zur Methodik:

A) Zur Auswahl der benutzten Wellenlänge $\lambda = 544 \text{ m}\mu$

Da beim Durchlaufen der absorbierenden Schicht die verschiedenen Strahlenanteile von spektral unreinem Licht verschieden stark absorbiert werden, ändert sich der Extinktionskoeffizient ϵ mit der Schichtdicke und wird scheinbar konzentrationsabhängig (MOHLER). Dieser Effekt wird nicht in Erscheinung treten, wenn die Extinktionskoeffizienten für alle Komponenten des Lichts praktisch dieselben sind, was sich am besten

λ (m μ)	E
310	0,230
340	0,195
370	0,178
409	0,245
435	0,338
503	0,490
544	0,225
581	0,102
624	0,020

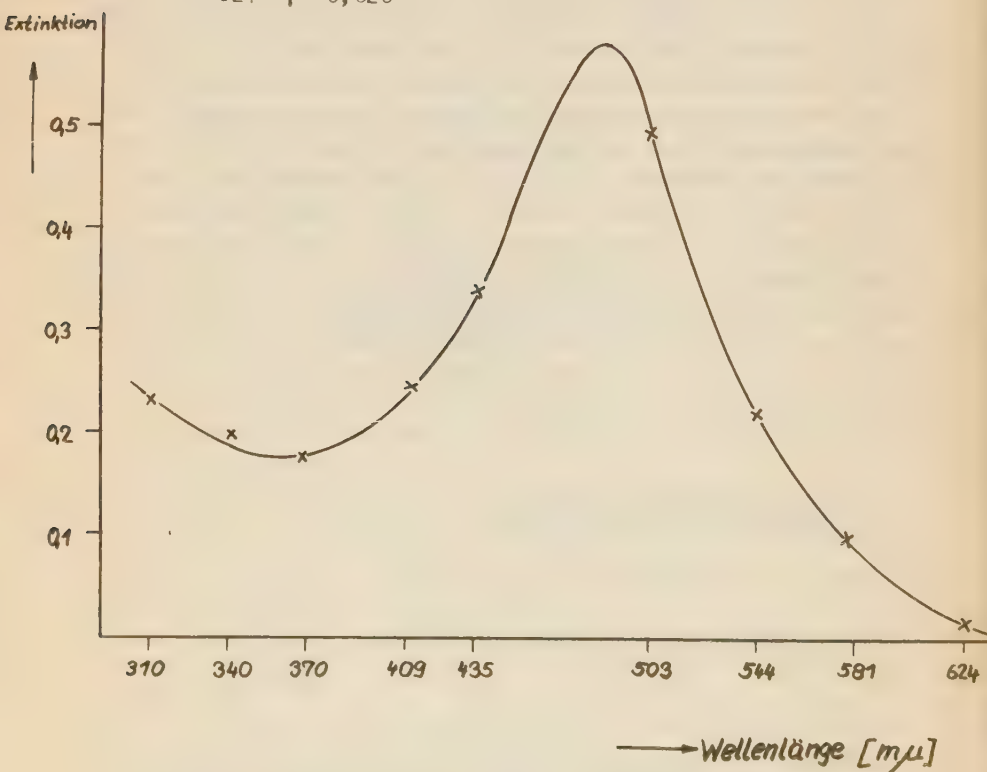


Abb. 2 Absorptionsspektrum des entstandenen Farbstoffs aus 5-Hydroxyindol-3-essigsäure (Lösung 15 Gamma/ml) und Diazobenzolsulfonsäure. Spektralphotometer VITATRON. Quarzküvette, Schichtdicke 1,0 cm. Lichtquelle: Glühlampe, Empfänger: Photozelle.

durch geeignete Wahl des Spektralbereichs erreichen läßt. Für diese Wahl gelten im allgemeinen folgende Forderungen:

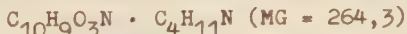
- a) Die Messung soll im Maximum einer Absorptionsbande der untersuchten Verbindung vorgenommen werden.
- b) Das Meßgerät (hier die Photozelle) sollte im verwendeten Spektralbereich ein Maximum an Empfindlichkeit besitzen.

Es wurde deshalb ein Absorptionsspektrum des gebildeten Farbstoffs gemessen, welches in Abb. 2 dargestellt ist. Daraus geht hervor, daß das Maximum der Absorption bei Wellenlängen zwischen 470 und 500 μ liegt. Das zu unseren Versuchen verfügbare und diesem Meßbereich am nächsten liegende Filter lieferte ein Licht der Wellenlänge $\lambda = 544 \mu$. Damit erfolgt die Messung im Gebiet eines Bandenabfalls, was nach den vorangegangenen Ausführungen und nach KORTUM zu Abweichungen vom BEER'schen Gesetz führt.

B) Anfertigung der Eichkurve für den entstandenen Farbstoff aus 5-HIES und Diazobenzolsulfonsäure (Photometer VITATRON)

Ausgangssubstanz:

5-Hydroxy-Indol-3-Essigsäure (-Diäthylaminsalz)



(der Firma S.A.F. HOFFMANN-LA-ROCHE u. Co., LTD, Basel)

Verdünnungsreihe:

Es wurde bei der Auswahl der einzuwiegenden Menge berücksichtigt, daß die aufzunehmende Eichkurve sowohl im Bereich $0 < E < 1,0$ als auch $0 < E < 0,01$ durch möglichst viele Meßpunkte definiert sein soll. Das wurde erreicht durch Herstellung zweier Stammlösungen, deren Konzentration an 5-HIES sich

durch den Faktor 0,2 unterschieden. Diese wurden dann in geeigneter Weise weiter verdünnt.

a) Einwiegen der Substanz:

Es wurden 2,85 mg (genau abgewogen) 5-HIES-Diäthylaminsalz eingewoben.

(Waage: Mikro-Torsionswaage SARTORIUS, Dat.: 10.3.1965)

Stammlösung I : 2,85 mg werden in 50 ml Methanol gelöst.
Das entspricht einer Konzentration von

$$C_{ST\ I} = \underline{0,216\ mMol/l} .$$

Stammlösung II : 10 ml von Stammlösung I werden mit Methanol zu 50 ml Lösung aufgefüllt. Das entspricht einer Konzentration von

$$C_{ST\ II} = \underline{0,0432\ mMol/l} .$$

b) Herstellung der Verdünnungsreihen und Messung der Extinktionen:

Durch Zugabe von unterschiedlichen Mengen Methanol zu den Stammlösungen wurden folgende Konzentrationen erreicht sowie folgende Extinktionen gemessen:

	Konzentration	Extinktion
1. Stammlösung I	0,216 mMol/l	1,110
2. Stammlösung II	0,043 "	0,255
3. Verdünnung 1	0,173 "	1,010
4. Verdünnung 2	0,151 "	0,885
5. Verdünnung 3	0,129 "	0,760
6. Verdünnung 4	0,086 "	0,510
7. Verdünnung 5	0,064 "	0,380
8. Verdünnung 6	0,043 "	0,255
9. Verdünnung 7	0,032 "	0,190
10. Verdünnung 8	0,021 "	0,126



Abb. 3 Eichkurve des entstandenen Farbstoffs aus 5-Hydroxyindol-3-essigsäure und Diazobenzolsulfonsäure im Extinktionsbereich $0 < E < 1,3$. Spektralphotometer VITATRON. Schichtdicke: 1,0 cm.

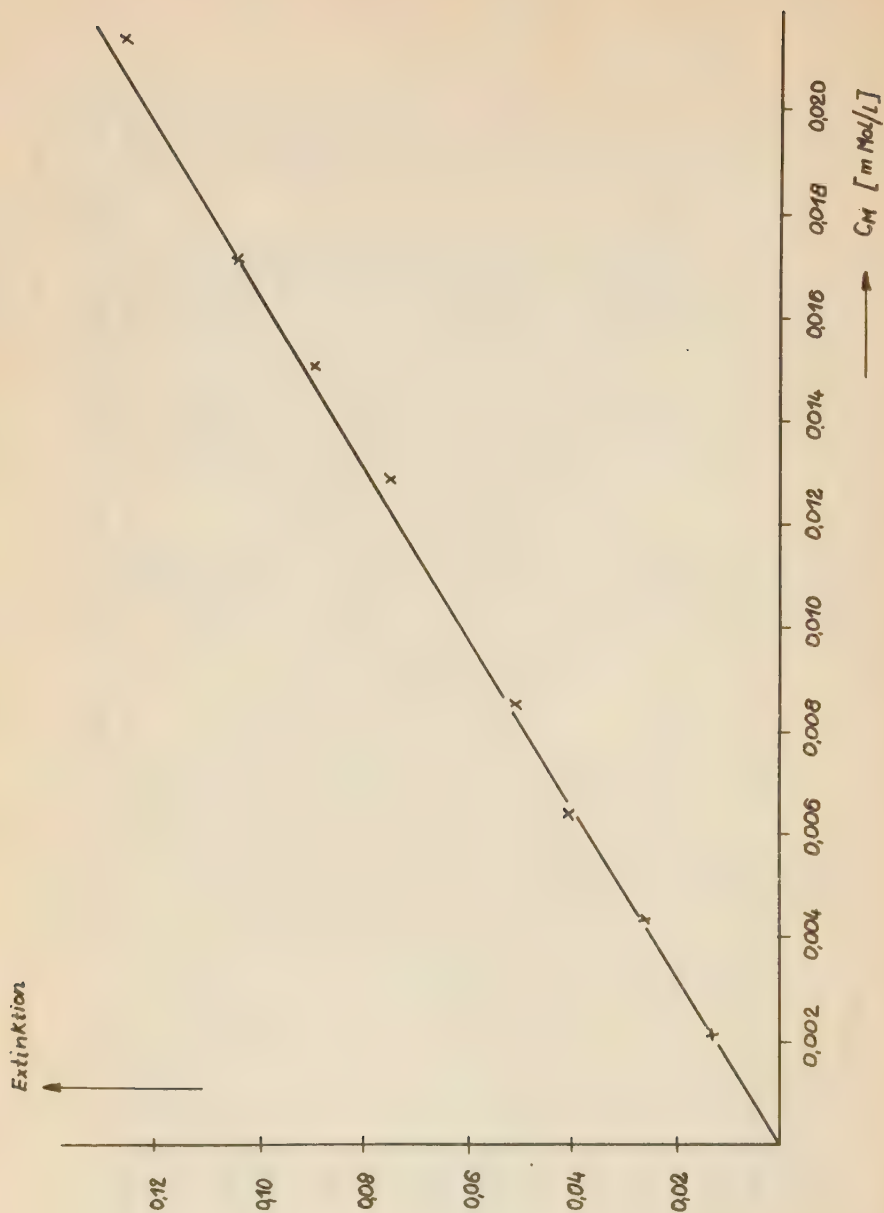


Abb. 4 Eichkurve des entstandenen Farbstoffs aus 5-HIES und Diazobenzolsulfonsäure im Extinktionsbereich $0 < E < 0,13$. Spektralphotometer VITATRON.

	Konzentration	Extinktion
11. Verdünnung 9	0,017 mMol/l	0,104
12. Verdünnung 10	0,015 "	0,090
13. Verdünnung 11	0,012' "	0,075
14. Verdünnung 12	0,008 "	0,051
15. Verdünnung 13	0,006 "	0,040
16. Verdünnung 14	0,004 "	0,026
17. Verdünnung 15	0,002 "	0,013

Die Aufzeichnung dieser Ergebnisse befindet sich in den Abb. 3 und 4 .

C) Umrechnung der gemessenen Extinktionen in 5-HIES-Konzentration des untersuchten Harns und in Ausscheidung an 5-HIES pro Minute, unter Berücksichtigung der gesammelten 24-Std.-Harnmenge

1. Zusammenhang zwischen der Extinktion und der Harnkonzentration von 5-HIES in mMol/l.

Die in den aufzuarbeitenden 20 ml Harn vorliegende Konzentration C_H einer beliebigen Substanz wird im Verlaufe des Arbeitsganges beim Auflösen der extrahierten und eingedampften Verbindung in 1 ml Essigsäure-Äthylester um das 20-fache gesteigert. Diese Konzentration wird dann nach Dünnschichtchromatographie bei Elution von 5-HIES aus dem Sorptionsmittel mit Methanol, und bei späterer Zugabe des Diazogemisches, um das 80-fache verkleinert, da sich bei der spektralphotometrischen Messung die gefundene Menge 5-HIES in 4 ml Lösung befindet.

Daraus läßt sich ersehen, daß die Konzentration der Meßlösung

C_M , die über die Extinktion mittels Eichkurve gefunden wird, mit der Harnkonzentration C_H durch den Faktor

$$\frac{C_H}{C_M} = \frac{80}{20} = 4$$

in Verbindung steht.

Rechnung:

1000 ml Harn enthalten A mMol/l 5-HIES = C_H
 20 ml Harn enthalten A/50 " "

In 1 ml Essigsäure-Äthylester sind
 nach Auflösen des Rückstandes ent-
 halten A/50 " "

Davon werden 0,05 ml zur Chromato-
 graphie aufgetragen. Diese enthalten $\frac{A}{50 \cdot 20}$ " "

Nach Auflösen der chromatographier-
 ten Substanz in 4 ml Methanol-
 Diazogemisch hat die Meßlösung eine
 Konzentration C_M $\frac{A \cdot 250}{50 \cdot 20}$ mMol/l = C_M

Daraus folgt :

$$\frac{C_H}{C_M} = \frac{A \cdot 50 \cdot 20}{A \cdot 250} = 4$$

$$\underline{C_H \text{ mMol/l} = 4 \cdot C_M \text{ mMol/l}}$$

2. Zusammenhang zwischen der 5-HIES-Konzentration des Harns und der Ausscheidung von 5-HIES pro Minute

A	=	Ausscheidung an 5-HIES
C_H	=	Harnkonzentration (mMol/l)
C_M	=	Konzentration der Meßlösung (mMol/l)
n	=	Harnmenge (ml/T)
T	=	Sammelzeit (Min.)
MG_{5-HIES}	=	191,16

Die Ausscheidungsmenge an 5-HIES in einer beliebigen Zeit T ist:

$$A = \frac{4 \cdot C_M \cdot n \cdot 191,16 \cdot 10^{+3}}{10^{+3}} \quad (\mu\text{g/T})$$

Die Ausscheidungsmenge an 5-HIES in 1 Minute ist:

$$A = \frac{4 \cdot C_M \cdot n \cdot 191,16 \cdot 10^{+3}}{10^{+3} \cdot T} \quad (\mu\text{g/Min.})$$

Es ergeben sich damit zur Berechnung der 5-HIES-Ausscheidung pro Minute, ausgehend von der 24-Std.-Harnmenge, 16-Std.-Tagesharnmenge und 8-Std.-Nachtharnmenge, folgende Gleichungen:

$$A = C_M \cdot n \cdot 0,531 \quad (\mu\text{g / Min. / 24 Std.})$$

$$A = C_M \cdot n \cdot 0,7965 \quad (\mu\text{g / Min. / 16 Std.})$$

$$A = C_M \cdot n \cdot 1,593 \quad (\mu\text{g / Min. / 8 Std.})$$

D) Fehlerbetrachtung

Im Anschluß an die Beschreibung des Aufarbeitungs- und Meßverfahrens wird jetzt anhand von durchgeführten Kontrollmessungen die Größe des Fehlers untersucht, der trotz standardisierter Arbeitsweise während der Durchführung des gesamten Versuchsablaufs den Endergebnissen anhaftet. Dieser Wert ist ein Maß dafür, mit welcher Genauigkeit das Ergebnis ermittelt worden ist. Er sagt nichts darüber aus, in welchem Maße dieses fehlerbehaftete Ergebnis mit dem eigentlich zu ermittelnden Wert übereinstimmt. Eine Aussage darüber wird im Abschnitt Rückgewinnungsversuche auf S. 28 ff. gemacht.

a) Es wurden vier verschiedene Harne, ein Harn davon nach Zusatz von 5-HIES, und ein Ansatz von destilliertem Wasser plus 5-HIES-Zusatz je achtmal dem üblichen Versuchsgang unterworfen. Um in einem auf S. 31 erörterten Zusammenhang zwischen der Abnahme der 5-HIES-Konzentration durch Zersetzung im Harn und der Zeit der Aufbewahrung bis zur Verarbeitung eine Vorstellung zu bekommen, wurden drei der Harne ohne 5-HIES-Zusatz nach 4 Tagen nochmals je achtmal dem Untersuchungsgang unterworfen. Auch diese Meßreihe wurde zur Fehlerermittlung herangezogen.

Folgende Werte wurden gemessen und errechnet:

	Mittleres C_M aus 8 Messungen	Streuung	Fehler	Fehler in %
1. Harn 1	0,00397	0,00126	0,00045	11,28 %
2. Harn 2	0,00214	0,00073	0,00026	12,20 %
3. Harn 3	0,00306	0,00048	0,00017	5,60 %
4. Harn 4	0,00230	0,00033	0,00011	5,00 %
5. Harn 4 + 5-HIES-Zusatz	0,00585	0,00032	0,00011	1,90 %
6. Dest. H_2O + " "	0,00350	0,00041	0,00014	4,14 %
7. Harn 1 nach 4 Tagen	0,00390	0,00078	0,00028	8,20 %
8. Harn 2 nach 4 Tagen	0,00338	0,00179	0,00063	18,30 %
9. Harn 3 nach 4 Tagen	0,00305	0,00048	0,00017	5,60 %

Der mittlere prozentuale Fehler dieser neun Meßreihen beträgt $\pm 8,65\%$. Er liegt zwischen $\pm 1,95\%$ und $\pm 18,3\%$. Es wird danach angenommen, daß ein beliebiger Meßwert C_i im Bereich $C_i \pm 10\%$ zu suchen ist.

b) Um eine größere Sicherheit in dieser Aussage zu erhalten, wurde die Genauigkeit des Verfahrens auch von der Seite der Mehrfachbestimmung ein und desselben Harns geprüft. Dazu wurde dieser Harn in neun getrennten Versuchsdurchgängen je sechsmal unter den üblichen Versuchsbedingungen aufgearbeitet und die Konzentration C_M bestimmt. Die Zahl der Einzelergebnisse beträgt demnach 54. Sie sind in neun Durchgängen zu je sechs Meßwerten angeordnet:

	Zahl der Messungen n	Mittl. C_{Maus} 6 Mess.	Streuung	$n \cdot \sigma^2$	σ^2
1. Durchgang	6	0,00346	0,00317	$62,9 \cdot 10^{-8}$	$10,05 \cdot 10^{-8}$
2. "	6	0,00331	0,00343	$70,7 \cdot 10^{-8}$	$11,76 \cdot 10^{-8}$
3. "	6	0,00387	0,00176	$18,7 \cdot 10^{-8}$	$3,09 \cdot 10^{-8}$
4. "	6	0,00365	0,00333	$66,8 \cdot 10^{-8}$	$11,09 \cdot 10^{-8}$
5. "	6	0,00358	0,00303	$55,2 \cdot 10^{-8}$	$9,18 \cdot 10^{-8}$
6. "	6	0,00371	0,00274	$45,3 \cdot 10^{-8}$	$7,51 \cdot 10^{-8}$
7. "	6	0,00342	0,00488	$129,0 \cdot 10^{-8}$	$23,88 \cdot 10^{-8}$
8. "	6	0,00349	0,00118	$8,4 \cdot 10^{-8}$	$1,40 \cdot 10^{-8}$
9. "	6	0,00391	0,00394	$93,0 \cdot 10^{-8}$	$15,52 \cdot 10^{-8}$

m = 9 n = 54 $\bar{C}_M = 0,00360$ $550,0 \cdot 10^{-8}$

$$\text{Es ist damit } \sigma^2 = \frac{550,0 \cdot 10^{-8}}{54} = 10,185 \cdot 10^{-8}$$

$$\text{und mit } n-m = 45 \quad s^2 = \frac{54}{45} \cdot 10,2 \cdot 10^{-8} = 12,222 \cdot 10^{-8}$$

$$s = 3,496 \cdot 10^{-4} = \underline{0,00035 \text{ mMol/l}}$$

Der Genauigkeitsgrad der vorliegenden Konzentrationsbestimmung ist demnach $s = \pm 0,00035 \text{ mMol/l}$. Es ist zu erwarten, daß bei

irgendeinem Meßwert C_1 dieses Verfahrens der tatsächliche Wert in etwa $2/3$ -tel der Fälle im Bereich $C_1 \pm 0,00035$ mMol/l zu suchen ist.

Die relative Streuung des Schätzwertes für s^2 beträgt

$$= \sqrt{\frac{2}{45}} = \sqrt{0,0444} = 0,2108 \quad \text{oder } 21,1 \, \%$$

Die absolute Streuung von s^2 beträgt dann:

$$0,2108 \cdot 12,22 \cdot 10^{-8} = 2,576 \cdot 10^{-8}.$$

In $2/3$ -tel der Fälle wird man damit rechnen können, daß das Streuungsquadrat in den Grenzen $12,22 \cdot 10^{-8} \pm 2,576 \cdot 10^{-8}$, also zwischen $9,646 \cdot 10^{-8}$ und $14,80 \cdot 10^{-8}$ liegt, das heißt s selbst zwischen $0,00031$ und $0,00038$ mMol/l.

Aus dem Verhältnis:

$$1 : \frac{\bar{C}_M}{s} = \frac{0,0003496}{0,0036} \cdot 100 = 9,71 \, \%$$

ergibt sich der relative Fehler dieses Verfahrens zu $\pm 9,7 \, \%$. Das entspricht der unter a) gemachten Annahme eines relativen Fehlers von etwa $10 \, \%$, so daß dieser bei der Betrachtung der Meßergebnisse in Zukunft zugrunde gelegt werden soll.

E) Rückgewinnungsversuche

Um eine zahlenmäßige Aussage über die während des gesamten Versuchsganges verlorengelassene Menge an 5-HIES machen zu können, wurde in 16 Zusatzversuchen das Verhältnis zwischen der im Versuch ermittelten und der im Ansatz definierten Konzentration von 5-HIES bestimmt. Die reine Substanz wurde in acht

Versuchen destilliertem Wasser, in weiteren acht Versuchen einem Harn normaler 5-HIES-Konzentration zugesetzt.

a) Rückgewinnung nach 5-HIES-Zusatz zu destilliertem Wasser

Einwaage: 1,43 mg 5-HIES (-Diäthylaminsalz) (MG= 264,3)
der Firma H. LA.ROCHE, auf 200 ml Wasser.
(Waage: Mikro-Torsionswaage SARTORIUS)

Das entspricht einem Zusatz an freier 5-HIES (MG = 191,16)
von

$$\frac{191,16 \cdot 1,43}{264,3} = 1,034 \text{ mg/200 ml,}$$

bzw. $\underline{C'_L = 0,027 \text{ mMol/l.}}$

Die Extinktion nach acht durchgeführten Aufarbeitungsgängen beträgt jeweils:

1. 0,031	3. 0,029	5. 0,034	7. 0,036
2. 0,034	4. 0,031	6. 0,035	8. 0,030

Die mittlere Extinktion der Meßlösung beträgt demnach:

$$E = 0,0325$$

Das entspricht laut Eichkurve einer mittleren Konzentration der Meßlösung von:

$$\bar{C}_M = 0,0054 \text{ mMol/l.}$$

Bezogen auf die zu untersuchende Lösung ergibt sich deren Konzentration nach S. 24 zu

$$C_L = 0,0216 \text{ mMol/l.}$$

Laut Einwaage enthielt die zu untersuchende Lösung jedoch:

$$C'_L = 0,027 \text{ mMol/l.}$$

Das gesuchte Verhältnis ist damit

$$\frac{0,0216}{0,0270} \cdot 100 = 79,8 \%$$

Es werden also nach Zusatz von 5-HIES, bei Aufarbeitung aus destilliertem Wasser 79,8 % der zugesetzten Menge nach Ablauf des gesamten Arbeitsganges wiedergefunden.

b) Rückgewinnung nach 5-HIES-Zusatz zu Harn

1. Der vorgegebene Harn wurde achtmal aufgearbeitet, und seine Konzentration an 5-HIES photometrisch bestimmt. Dabei ergaben sich folgende Extinktionen für die Meßlösung:

1. 0,017	3. 0,022	5. 0,021	7. 0,019
2. 0,021	4. 0,020	6. 0,023	8. 0,025

Die mittlere Extinktion der Meßlösung beträgt danach $\bar{E} = 0,021$. Das entspricht laut Eichkurve einer Konzentration der Meßlösung von $\bar{C}_M = 0,0035$ mMol/l. Und einer 5-HIES-Harnkonzentration von

$$\underline{C_H = 0,014 \text{ mMol/l.}}$$

2. Diesem Harn wurden nunmehr $1,41_5$ mg 5-HIES (-Diäthylamin-salz) pro 200 ml zugesetzt. Das entspricht einem Zusatz von

$$\frac{191,16}{264,3} \cdot 1,41_5 = 1,0234 \text{ mg freier 5-HIES,}$$

bzw.

$$\underline{C_Z = 0,0268 \text{ mMol/l.}}$$

Die Extinktionen der Meßlösungen des Gesamtgemisches (Harn + Zusatz) nach acht Aufarbeitungsvorgängen betragen:

1. 0,036	3. 0,035	5. 0,032	7. 0,038
2. 0,034	4. 0,035	6. 0,037	8. 0,035

Die mittlere Extinktion der Meßlösung beträgt demnach:

$$E = 0,035.$$

Das entspricht laut Eichkurve einer Konzentration der Meßlösung von

$$C_M = 0,0058 \text{ mMol/l.}$$

Und einer Konzentration des zugesetzten Harns von:

$$C_{\text{Harn+Subst.}} = 0,0232 \text{ mMol/l.}$$

Davon entfallen auf den Zusatz:

$$C_{H+S} - C_H = C_Z = 0,0092 \text{ mMol/l.}$$

Der definierte Zusatz betrug aber:

$$C_Z = 0,0268 \text{ mMol/l.}$$

Es werden demnach bei Zusatz von 5-HIES zu Harn

$$\frac{0,0092}{0,0268} \cdot 100 = 34,3 \%$$

der zugesetzten Menge 5-HIES nach Ablauf des gesamten Verfahrens wiedergewonnen.

F) Zusammenhang zwischen der Zeit und 5-HIES-Konzentrationsänderungen bei Aufbewahrung der gesammelten 24-Std.-Harnmenge

Da vom Zeitpunkt der vollständig gesammelten 24-Std.-Harnmenge bis zum Beginn der Aufarbeitung eine Zeitspanne unterschiedlicher Länge, maximal aber von 4 Tagen lag, war es notwendig, zu überprüfen, ob eine Änderung der 5-HIES-Konzentration des Harns während dieses Zeitraums eintritt? Es wurden daher drei Harne im Abstand von 4 Tagen auf ihre Konzentration an 5-HIES überprüft.

Die mittlere Konzentration $\bar{C}_M$ und die zugehörigen Streuungen nach acht Aufarbeitungen pro Harn betrugen:

a) 24 Stunden nach beendeter Sammlung:

	$\bar{C}_M$	G
Harn 1	0,00397	$12,67 \cdot 10^{-4}$
Harn 2	0,00214	$7,38 \cdot 10^{-4}$
Harn 3	0,00306	$4,84 \cdot 10^{-4}$

b) 4 Tage (96 Stunden) nach beendeter Sammlung:

Harn 1	0,00339	$7,84 \cdot 10^{-4}$
Harn 2	0,00346	$17,95 \cdot 10^{-4}$
Harn 3	0,00305	$4,84 \cdot 10^{-4}$

Im Falle des dritten Harns läßt sich die gestellte Frage sofort beantworten. Es trat offenbar keine 5-HIES-Konzentrationsänderung über 96 Stunden nach beendeter Sammlung auf.

Im Falle des ersten Harns ist zu fragen, ob die Differenz zwischen den beiden Mittelwerten M_{24} und M_{96} noch als Zufallsschwankung aufgefaßt, oder ob ein echter Unterschied statistisch sichergestellt werden kann?

$$D = M_{24} - M_{96} = 0,00397 - 0,00339 = 5,8 \cdot 10^{-4}$$

$$\text{Es ist } m_1^2 = \frac{s_1^2}{n_1} = \frac{12,67^2 \cdot 10^{-8}}{64} = 2,51 \cdot 10^{-8}$$

$$m_2^2 = \frac{s_2^2}{n_1} = \frac{7,8^2 \cdot 10^{-8}}{64} = 0,95 \cdot 10^{-8}$$

$$G_{D_1} = \sqrt{2,51 \cdot 10^{-8} + 0,95 \cdot 10^{-8}} = \sqrt{1,86 \cdot 10^{-4}}$$

Da $n_1 = n_2 = 8$ ist, kann bei einer Zugrundelegung einer Sicherungsgrenze von 2 % die Größe $t = 2,6$ gesetzt werden.

$$2,6 \sigma_D = 6,4 \cdot 10^{-4}$$

Die Größe $D = 5,8 \cdot 10^{-4}$ liegt innerhalb des Zufallbereichs $2,6 \sigma_D = 6,4 \cdot 10^{-4}$. Ein sachlicher Unterschied kann bei dem kleinen Beobachtungsmaterial nicht sichergestellt werden, so daß eine 5-HIES-Konzentrationsverminderung nach 96 Stunden in diesem Fall statistisch nicht wahrscheinlich ist.

Im Fall des zweiten Harns ist eine Entscheidung nicht zu treffen. Da eine 5-HIES-Konzentrationserhöhung nach 96 Stunden Aufbewahrungszeit unwahrscheinlich ist, wird die Messung für die Klärung des Zeiteinflusses unbrauchbar. Daß es sich hierbei um eine "echte Konzentrationserhöhung" handelt, geht daraus hervor, daß selbst bei einer Zugrundelegung einer Sicherungsgrenze von nur $0,27 \% D = 12,4 \cdot 10^{-4}$ außerhalb des Zufallsbereichs $3,6 \sigma_D = 8,8 \cdot 10^{-4}$ läge.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Ergebnisse der Untersuchungen am Beobachtungsgut

Gemessen wurde bei 23 Patienten die 24-Stunden-Ausscheidung der 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Harn. Bei 12 dieser Patienten wurde die Ausscheidung der 5-HIES in der Zeit von 6 - 22 Uhr und von 22 - 6 Uhr getrennt ermittelt, um die Frage nach dem Tagesrhythmus in der 5-HIES-Exkretion zu prüfen. Die Tabellen mit den Messergebnissen der einzelnen Patienten sowie die graphischen Darstellungen dieser Ergebnisse befinden sich im Anhang. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die bei den einzelnen Patienten gefundenen Mittelwerte der 5-HIES-Ausscheidung.

Lfd. Nr.	Patient	Alter Geschl.	Mittelwerte der 5-HIES-Ausscheidung im Urin			
			in 24 Stunden		von 6-22 Uhr	von 22-6 Uhr
			mg	µg/Min.	µg / Min.	µg / Min.
1.	K. H.	23 w	3,09	2,15		
2.	O. E.	31 m	3,05	2,12	2,86	2,28
3.	S. E.	33 m	4,29	2,98		
4.	E. A.	34 m	3,25	2,25	1,93	2,17
5.	L. M.	35 w	3,13	2,17		
6.	B. A.	37 m	3,62	2,51		
7.	G. K.	37 m	1,74	1,21		
8.	S. A.	37 m	4,33	3,04	2,06	2,16
9.	Dr.M.	39 m	3,42	2,59	2,37	2,38
10.	H. J.	41 m	3,56	2,47	2,29	2,20
11.	S. S.	41 m	4,53	3,15		
12.	S. E.	44 w	3,14	2,18	2,46	2,13
13.	N. H.	45 m	3,56	2,47		
14.	L. G.	46 m	2,11	1,46	1,82	0,76
15.	G. M.	48 m	3,54	2,46	1,70	2,23
16.	M. G.	52 m	4,56	3,17		
17.	S. A.	54 m	2,30	1,60		
18.	H. A.	55 m	3,09	2,14		
19.	S. E.	56 m	3,34	2,35	2,08	1,98
20.	H. M.	58 m	5,13	3,56	3,92	2,68
21.	S. R.	59 w	3,47	2,41		
22.	B. J.	61 m	2,84	1,97		
23.	F. J.	68 m	1,62	1,12	1,19	0,91

Tabelle 1

Die 24-Stunden-Ausscheidung schwankte bei den insgesamt durchgeführten 218 Einzelmessungen zwischen 0 und 9,91 mg und betrug im Mittel $3,44 \pm 1,92$ mg. Die Ausscheidung in der Zeit von 6 - 22 Uhr lag bei 63 Einzelbestimmungen zwischen 0,19 und 8,22 mg, im Mittel bei $2,05 \pm 1,09$ mg. 63 Einzelmessungen in der Zeit von 22 - 6 Uhr ergaben Werte zwischen 0,11 und 2,35 mg, bei einem Mittelwert von $0,975 \pm 0,52$ mg.

Die mittleren Ausscheidungsgeschwindigkeiten für 5-HIES lagen in 24 Stunden bei $2,39 \pm 1,34$ $\mu\text{g}/\text{Min.}$, in der Zeit von 6 - 22 Uhr bei $2,19 \pm 1,14$ $\mu\text{g}/\text{Min.}$ und in der Zeit von 22 - 6 Uhr bei $2,01 \pm 1,08$ $\mu\text{g}/\text{Min.}$, woraus zu ersehen ist, daß unabhängig von dem in der Niere filtrierte Harnvolumen, die 5-HIES-Exkretionsgeschwindigkeit zu verschiedenen Tageszeiten etwa konstant ist. Zwischen dem spezifischen Gewicht des Urins, der Harnmenge und der Indoleessigsäuremenge bestanden keine Korrelationen (vgl. auch SCHMID, 1961).

Wegen der relativ großen Streuungen um die Mittelwerte wurde das Ergebnis über die konstante Ausscheidungsgeschwindigkeit anhand einer Korrelationsrechnung zwischen Tages- und Nachtausscheidung der 5-HIES in $\mu\text{g}/\text{Min.}$ überprüft, wobei nicht die Streuungen allein, sondern die Einzelabweichungen von den Mittelwerten zur Berechnung herangezogen wurden. Die Rechnung ergab ein Korrelationsverhältnis zwischen Tages- und Nachtausscheidung von 2,1 : 1, was unter Berücksichtigung des für die Nachtausscheidung zur Verfügung stehenden halbsogroßen Zeitraums statistisch gesicherte gleiche Ausscheidungsgeschwindigkeiten während Tag und Nacht bedeutet.

Bei der Aufgliederung nach dem Lebensalter zeigte sich, daß die 5-HIES-Ausscheidung zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr etwa konstant war. Nur in der Altersstufe darüber fand sich eine Verminderung im Vergleich zu den übrigen Gruppen.

Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der 5-HIES-Ausscheidung konnten statistisch nicht gesichert werden (Männer $2,35 \pm 1,28 \mu\text{g}/\text{Min.}$, Frauen $2,25 \pm 1,35 \mu\text{g}/\text{Min.}$).

Es wurde weiterhin versucht, die auf Grund der Serienbestimmung von September bis Dezember gewonnene zeitliche Folge der Ergebnisse über die 5-HIES-Exkretion so anzuordnen, daß der Zeitablauf des Vorganges im Sinne einer Tendenz zum Ausdruck kommt, falls eine solche vorhanden sei. Bei der Eintragung sämtlicher Meßpunkte in ein Diagramm mit dem Beobachtungszeitraum als Abszisse ergaben sich in allen Meßreihen jedoch zunächst recht lockere "Punktwolken" mit beträchtlicher Streuung, deren Tendenz nicht eindeutig herauszulesen war. Diese Schwierigkeit war durch Bereinigung der Streuungen σ mit Hilfe der Methode der Bildung gleitender Durchschnitte zu umgehen. Die in Abb. 5 dargestellten Kurven vermitteln eine Vorstellung über die Tendenz des zeitlichen Ablaufs der 5-HIES-Ausscheidung während des Beobachtungszeitraums von September bis Dezember 1964, für 24 Stunden, Tag sowie Nacht. Die Berechnung der Standardabweichungen ergab, daß in 2/3-tel der Fälle Abweichungen von der Tendenz zu erwarten sind, die jedoch 20 % des Betrages auf dem Streckenzug nicht überschreiten.

Gleichzeitig wurde in die Koordinatensysteme der Mittelwert der jeweiligen Meßreihe eingezeichnet, um zu überprüfen, in welchem Zeitabschnitt der 4-monatigen Beobachtungszeit die Werte der ermittelten 5-HIES-Tendenzkurve oberhalb des berechneten Mittelwertes liegen. Die Auswertung ergab, daß diese Zeitabschnitte für die 24-Stunden-, Tages- und Nachtausscheidung nicht genau kongruent waren, daß aber in der Zeit vom 11. Oktober bis 3. November 1964 alle Kurvenzüge oberhalb der zugehörigen Mittelwertgeraden verlaufen, nachdem sie diese Gerade umso später übersteigen, je höher der Betrag des 5-HIES-Ausscheidungsmittelwertes lag. Bei Betrachtung der anam-

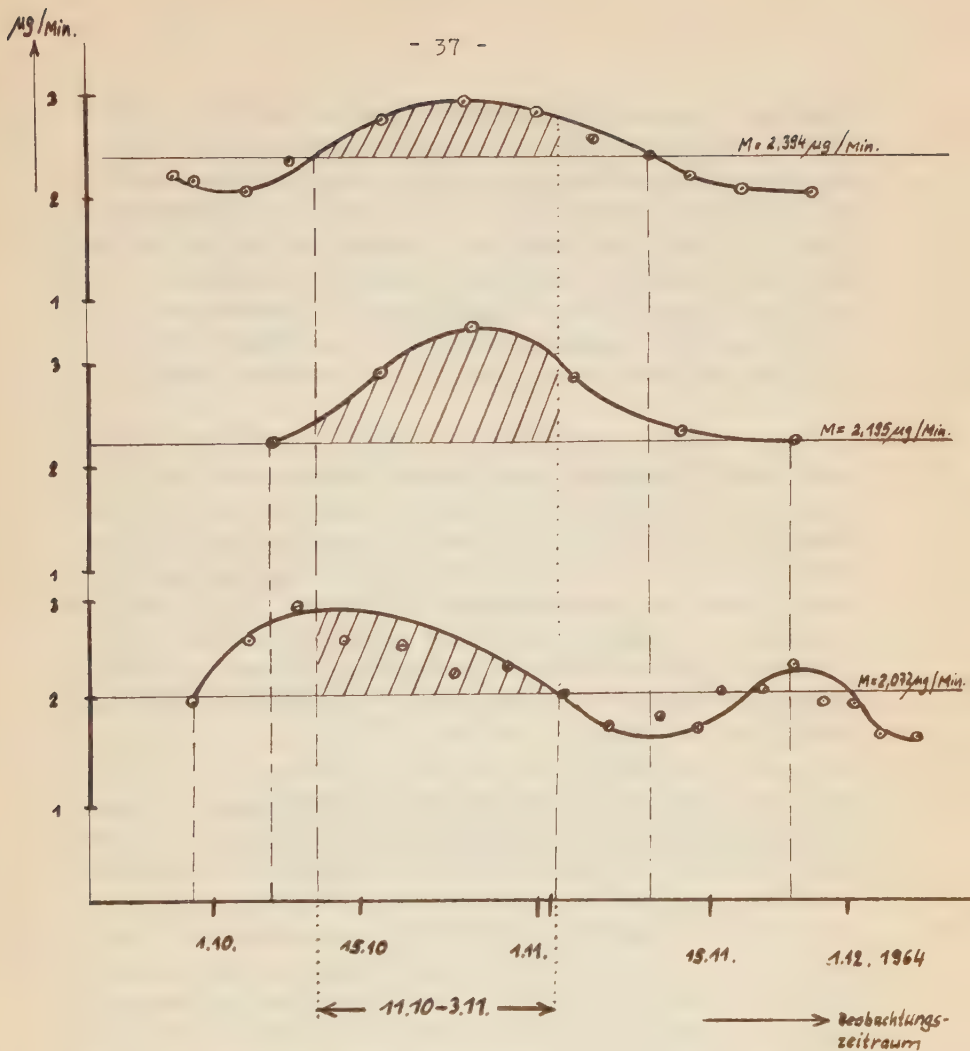


Abb. 5 Zeitlicher Ablauf der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn, im Herbst 1964.

Ausscheidungsgeschwindigkeit während 24 Stunden (oberer Kurvenzug), während 16 Stunden des Tages (mittlerer Kurvenzug) und während 8 Stunden der Nacht (unterer Kurvenzug). Die schraffierten Flächen geben auf der gemeinsamen Abszisse den Zeitraum an, in dem alle drei Kurvenzüge oberhalb der entsprechenden Mittelwertgeraden verlaufen.

nestischen Angaben der Patienten und nach Auswertung der eigenen klinischen Verlaufsuntersuchungen im Beobachtungszeitraum ist eine Häufung verstärkter subjektiver Beschwerden seitens des Magen-Darm-Traktes oder das Auftreten von Ulcera im Magen und Duodenum in diesem ermittelten Zeitraum nicht zu beobachten oder rückschauend zu bestätigen, obwohl die Vorgeschichte oft eine periodische Beschwerdebhäufung enthält, die sich alljährlich oder alle paar Jahre, meist im Frühjahr oder Herbst, wiederholt und wochenlang anhält.

Wir haben deshalb überprüft, ob sich in dem Verlauf der beschriebenen Tendenzkurve der Wechsel zwischen biologisch günstigen und ungünstigen Wetterphasen niederschlägt. Von der Vermutung ausgehend, daß in dem Zeitraum, in dem sich alle Kurvenzüge gleichzeitig oberhalb ihrer Mittelwertgeraden bewegen, andere Wetterbedingungen herrschten, als in den flankierenden Zeiträumen, wurde eine Korrelation dieser beiden Zeitabschnitte hinsichtlich ihrer Wetterbelastung auf den Organismus durchgeführt. Wie aus Abb. 5 ersichtlich ist, handelt es sich um die Zeit vom 11. 10. bis 4. 11., sowie andererseits vom 18. 9. bis 10. 10. und vom 5. 11. bis 20. 12. 1964. Der Vergleich der Wetterphasen in den beiden Zeiträumen ergab, daß die Zahl der biologisch günstigen Wetterphasen während der Zeiten, in denen die tägliche 5-HIES-Ausscheidung unterhalb des Gesamtmittelwertes lag, größer war, als in dem wettermäßig wesentlich belastenderem Zeitraum vom 10. 10. - 14. 11. 1964, mit den oberhalb des Gesamtmittelwertes liegenden täglichen 5-HIES-Ausscheidungsmengen. Dieses Ergebnis ist in Tab. 2 zahlenmäßig dargestellt und wird auch durch Abb. 6 veranschaulicht. Störungen im physiologischen Ablauf treten bei den Wetterphasen 3_A - 6_Z auf, bei den ungestörten Wetterphasen 1, 2 oder 6 sind sie seltener. Wegen des relativ kleinen Kollektivs wurden die Wetterphasen 1, 2 und 6, sowie die Wetterphasen 5 und 6_Z zusammen-

gefaßt. Für die ausgezogenen Werte im Diagramm liegt Signifikanz vor (geprüft wurde die Differenz der Mittelwerte), für die gestrichelten Werte ist sie angedeutet, aber nicht ausreichend.

Wetterphasen	1+2+6	3 _A	4	5+6 _Z	Summe
11.10.-4.11.64 = 25 Tage	1	4	9	11	25
in %	4,0	16,0	36,0	44,0	100,0 %
18.9.-10.10.64 5.11.-20.12.64 = 69 Tage	14	7	25	23	69
in %	20,3	10,1	36,3	33,3	100,0 %
	+16,3	-5,9	+0,3	-10,7	±16,6

Tab. 2 : Korrelation der angegebenen Zeitabschnitte hinsichtlich ihrer Wetterbelastung auf den Organismus.

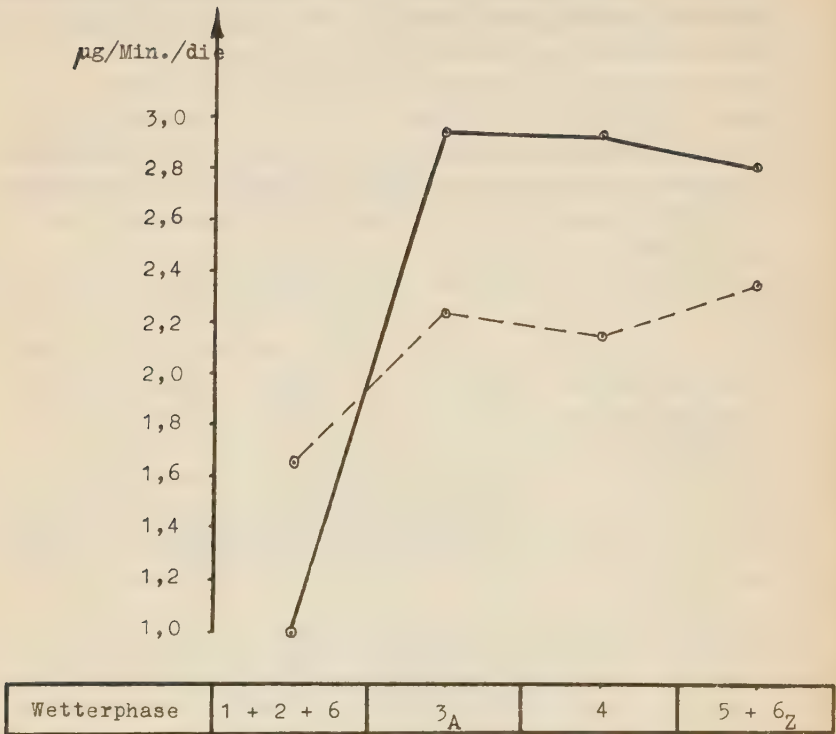


Abb.6 Wetterabhängigkeit der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin.

Würzburg. — 11.10. - 4.11.1964

----- 18.9. - 10.10.1964

B) Ergebnisse der Untersuchungen zur Methodik

1. Die Streubreite der Methode beträgt in einem Meßbereich, in dem die untersuchten Urinproben einen 5-HIES-Gehalt von 33 bis 90 Gamma besitzen, $\pm 8,65 \%$, und bei Mehrfachbestimmung ein und derselben Harnprobe bei einem 5-HIES-Gehalt zwischen 51 und 60 Gamma $\pm 9,71 \%$.
2. Bei der Untersuchung der Frage, wieviel 5-HIES aus einer wässrigen Lösung wiedergewonnen werden konnte, ergab sich ein Verlust von 20 % im Vergleich zur reinen Farbreaktion. Die Prüfung der Rückgewinnung der zu verschiedenen Urinen zugesetzten 5-HIES ergab 34,3 % im Vergleich zur Farbreaktion, was einer Wiederfindung von 57 % im Vergleich zur Rückgewinnung aus wässriger Lösung bedeutet.
3. Die Überprüfung der Frage, ob eine Änderung der 5-HIES-Konzentration bei längerem Aufbewahren des Urins eintritt, ergab, daß der 5-HIES-Gehalt des angesäuerten Urins zumindest innerhalb von 96 Stunden etwa konstant bleibt. Eine durch die Streuung der Methodik bedingte Differenz von 9,5 % Verlust am 4. Tag der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur mußte als Zufallsschwankung aufgefaßt werden, da ein echter Unterschied statistisch nicht sichergestellt werden konnte.

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

A) Zu den Untersuchungen am Beobachtungsgut

Nach neueren Anschauungen gibt die Ausscheidung der 5-Hy-

droxyindol-Essigsäure im Harn einen Hinweis auf den Serotoninumsatz im Organismus, der im wesentlichen in der Schleimhaut des Magen-Darmtraktes abläuft (BERTACCINI, SJOERDSMA). Die Tagesausscheidung der endogenen 5-HIES im Harn liegt bei Gesunden zwischen 2 und 8 mg (UDENFRIEND), nach anderen Angaben zwischen 1 und 6 mg (SCHÖN). Für die Pathophysiologie hat der Überschuß von Serotonin mit gleichzeitig vermehrter 5-HIES-Ausscheidung im Harn beim Karzinoid-Syndrom erhebliche klinische Bedeutung. Dieses Syndrom ist, wie schon erwähnt, häufig mit dem Auftreten von Magen-Darmulcera gekoppelt. Eine vermehrte 5-HIES-Ausscheidung ohne Vorliegen von Karzinoiden ist bei idiopathischer Sprue (PIMPARKAR), Verbrennungen (EYSELL) sowie bei Kranken mit mentalen Defekten (PARE) beobachtet worden und ist ferner bei Urticaria pigmentosa (BRAUN-FALCO), Säuglingstoxikose (KLEINBAUM) und nach Herzinfarkten (ANGELINO) beschrieben.

Auch Krankheitsbilder mit verminderter 5-HIES-Ausscheidung sind beobachtet worden. In einer Mitteilung von WARNER (1961) werden 7 Patienten mit Hyperserotoninämie und verminderter 5-HIES-Ausscheidung aufgeführt, deren gemeinsame klinische Symptomatik aus Oberbauchbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust und gesteigerter Magensekretion bestand. Bei allen Patienten traten die über Jahre bestehenden Beschwerden anfallsweise verstärkt auf, und eine Exazerbation durch i.m. Applikation von Reserpin konnte in 4 Fällen provoziert werden. Bei auf Seite 6 schon angeführten Untersuchungen WARNER's, an einem Krankengut mit vorwiegend funktionellen gastrointestinalen Störungen, bestand ebenfalls eine Hyperserotoninämie, kombiniert mit verminderter 5-HIES-Ausscheidung. Als pathophysiologische Grundlage wurde eine Aktivitätsminderung der Monoaminoxidase oder der den Abbau des 5-Hydroxy-acetaldehyds zur 5-HIES katalysierenden Aldehyddehydrogenase vermutet. Weitere Krankheitsbilder, bei denen eine verminderte 5-HIES-Ausscheidung festgestellt wurde, sind

Oberflächengastritis (SCHMID, 1961), Colitis ulcerosa (HAYERBACK, 1958), Leberinsuffizienz (BESSMAN) und Phenylketonurie (PARE, 1959). Allerdings geht bei diesen Krankheiten die Verminderung der 5-HIES-Ausscheidung mit unveränderter, beziehungsweise verminderter Blutserotoninkonzentration einher.

Unsere Untersuchungsergebnisse an 23 Patienten geben einen Überblick über die Höhe und Zeitabhängigkeit der 5-HIES-Ausscheidung im Urin bei häufig an Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni Erkrankten, in einem Zeitraum verstärkter abdominaler Beschwerden, ohne das Auftreten oder Vorhandensein ulceröser Veränderungen. SCHMID und Mitarbeiter hatten 1960 gezeigt, daß das Vorliegen eines Ulcus ventriculi oder duodeni keine Erhöhung des Serotoninstoffwechsels erkennen läßt. Sie fanden mit einer Tagesausscheidung der 5-HIES in 26 Fällen mit Ulcus ventriculi $2,76 \pm 1,47$ mg und 30 Fällen mit Ulcus duodeni von $3,84 \pm 2,04$ mg unauffällige Werte und meinen, daß im 5-Hydroxytryptamin kein ätiologischer Faktor der Geschwürsentstehung beim Menschen gesehen werden darf. Die pathologisch wirksamen Mechanismen beim manifesten Ulcus zu analysieren ist problematisch, da man annehmen muß, daß zu diesem Zeitpunkt die reparativen Vorgänge mit der ulcerogenen Komponente nicht im Gleichgewicht stehen, wobei dem penetrierenden Ulcus eventuell eine Sonderstellung eingeräumt werden muß. Es erscheint daher sinnvoller, die Ansätze zur Aufklärung wirksamer Mechanismen in die ulcerogene Vorphase des Krankheitsgeschehens zu verlegen. Da es zudem bei der Behandlung des Ulcusleidens weniger das Problem ist, den einzelnen Ulcusschub zu beherrschen und den Patienten wieder leistungs- und arbeitsfähig zu machen, sondern vielmehr, Rückfälle zu verhüten und damit die Wirkung wiederholter wochenlanger Krankheit auf das körperliche und seelische Befinden wie auf die soziale Stellung auszuschalten, sollte anhand unserer Versuchsanordnung geprüft werden, ob sich aus dem zeitlichen Ab-

lauf der 5-HIES-Ausscheidung über Monate Schlüsse auf die Anbahnung solcher Rückfälle ziehen lassen könnten. Wie schon bei der Mitteilung der Ergebnisse geschildert wurde, ist es zwar gelungen, für die Zeit von September bis Dezember, in der normalerweise eine Beschwerdebhäufung auftrat, einen Kurvenzug für die 5-HIES-Exkretion zu ermitteln, jedoch läßt sich eine Gesetzmäßigkeit zwischen den im Normalbereich liegenden, ansteigenden oder abfallenden 5-HIES-Ausscheidungswerten und zu- oder abnehmenden Beschwerdegraden nicht sicherstellen.

Auch in der getrennten Bestimmung der Tages- und Nachtausscheidung von 5-HIES, die nach unseren Untersuchungen gleiche Ausscheidungsgeschwindigkeiten während Tag und Nacht über die gesamte Beobachtungszeit ergab, läßt sich keine zusätzliche diagnostische Möglichkeit zur angeführten Problematik erblicken. Dieses Ergebnis fand sich auch in Untersuchungen SCHMID's (1961), bei denen die Oxyindolessigsäurewerte des Tages etwas höher als die Nachtmengen waren, doch konnte der Unterschied dort ebenfalls nicht statistisch gesichert werden. Eine statistisch signifikante Verminderung der 5-HIES-Nachturinkonzentration gab dagegen DEGWITZ (1962) an, fügt aber hinzu, daß dieser Unterschied wahrscheinlich keine biologischen Ursachen hat, da es nicht möglich war, die Nachturine unter strenger Kontrolle zu sammeln.

Die Auswertung der Ergebnisse nach biometeorologischen Gesichtspunkten ergab, daß die Summe der biologisch ungünstigen Wetterphasen (3_A bis 6_Z nach dem Arbeitsschema von UNGEHEUER und BREZOWSKY) signifikant höher war (geprüft wurde die Differenz der Mittelwerte) in einem Zeitraum, in dem die 5-HIES-Ausscheidung des gesamten Kollektivs oberhalb des Mittelwertes aus der 4-monatigen Beobachtungszeit liegt. Es wird daraus geschlossen, daß der biotrope Reiz der Phasen mit gestörter meteorologischer Periodik eine schnelle, unökonomische Adaptation des Organismus herausfordert, die gegebenenfalls einem Streß gleichkommt und zur vorübergehenden geringfügigen Erhöhung des Serotoninstoffwechsels führt. Es

handelt sich bei den Wetterphasen 4, 5 und 6_Z um die Zufuhr (Advektion) von Luftpörpern aus horizontaler Richtung, wobei die Wetterphasen 3 und 4 gekennzeichnet sind durch die warme Vorderseite eines Tiefdruckgebietes von der warmen Flanke des Hochs bis in die Nähe der Kaltluftfront, durch welche die Wetterphase 5 geprägt wird. Bei der Wetterphase 3_A erfolgt die Zufuhr aus der Vertikalen, entsprechend dem Absinken warmtrockener Luft in Hochdruckgebieten. Insgesamt zerstört die Advektion fremder Luftpörper nachhaltig die Periodik der meteorologischen Elemente und bringt gegenüber den übrigen Wetterphasen 1, 2 und 6 (ungestörtes Wetter im Bereich von Hochdruckgebieten) eine deutliche Vermehrung der biotropen Reize, die im Sinne einer Anpassungsforderung an die Regulation als zusätzliche pathogene Belastung aufzufassen sind (BREZOWSKY, 1960). Sofern nun die Erhöhung der Biotropie des Wetters in den Umschlagjahreszeiten Frühjahr und Herbst bei Ulcuspatienten einen derartigen Streß darstellt, daß es zu einer erneuten ulcerogenen Aktivität kommt, woran gedacht werden muß aufgrund der Untersuchungen BREZOWSKYs (1967), wonach Magenblutungen in diesen Zeiträumen signifikant gehäuft vorkommen, sowie auch nach einer Arbeit von WEGERHOFF, der eine Häufung von Ulcuserkrankungen auf die biologisch ungünstige Wetterphase 4, das heißt auf die Advektion warmfeuchter Luft, fand, muß man nach unseren Untersuchungen annehmen, daß diese Wechselbeziehung auch in einer Steigerung des Serotoninstoffwechsels, das heißt in einer Erhöhung der 5-HIES-Konzentration des Harns zum Ausdruck kommt. Ungeklärt bleibt für unsere Untersuchungen, warum wir keine deutliche Beziehung zwischen unseren Werten und der klinischen Symptomatik des untersuchten Patientengutes finden konnten. Als Ursache dafür könnte man die geschilderten Schwächen im methodischen Teil nennen. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß eine gesteigerte ulcerogene Aktivität erst bei höheren Serotoninkonzentrationen in einer deutlichen klinischen Symptomatik zum Ausdruck kommt.

Ob eine kausale Verknüpfung zwischen dem Serotoninstoffwechsel und gesteigerter ulcerogener Aktivität im Magen-Darmtrakt vorliegt, läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen auch nach Einbeziehung medizin-meteorologischer Gesichtspunkte nicht klären. Auffallend ist es jedoch, daß sowohl die Befunde von BREZOWSKY und WEGEROFF, als auch unsere Untersuchungen, unabhängig von Fragestellung und Beobachtungstechnik, eine greifbare Beziehung zwischen Ulcuskrankheit und Umwelt herstellen, wobei die Ergebnisse alle in die gleiche Richtung weisen.

B) Zur Methodik

5-HIES im Urin wurde in der Regel mit Hilfe der von UDEN-FRIEND und Mitarbeitern gefundenen und im Jahre 1955 bekanntgegebenen Methode quantitativ nachgewiesen. SCHÖN und Mitarbeiter kritisierten im Jahre 1960 diese Methode, da sie gefunden hatten, daß mit ihr nur 25 - 50 % der im Urin enthaltenen 5-HIES nachgewiesen werden könnten. Sie fanden bei ihren Kontrolluntersuchungen, bei denen sie allerdings nicht die Originalmethode verwandten, da sie von einem größeren Urinvolumen ausgingen, die Bildung eines "3-Phasen-Systems" von extrahiertem Urin, Chloroform und einem Niederschlag des extrahierten Harns. SCHÖN und Mitarbeiter modifizierten die Originalmethode, indem sie zum Beispiel die 5-HIES-Extraktion aus dem Urin mit Essigsäure-Äthylester vornahmen, und erzielten so eine Ausbeute von durchschnittlich 83 %. Auch bei der von uns angewandten Methode wurde zur Extraktion Essigsäure-Äthylester benutzt. Dennoch war die Trennung in wässrige und organische Phase keine eindeutige, da sich zwischen beiden Phasen häufig eine grobdisperse kolloidale, emulsionsartige dritte Phase einlagerte. Ihr Auftreten war von der Zeitdauer des Ausschüttelns unabhängig. Es ist möglich, daß sich 5-HIES,

die im Harn gelöst ist, der aber auch gleichzeitig das Dispersionsmittel des beobachteten kolloidalen Systems darstellt, an den Grenzflächen der Phasen dieses Systems anreichert. Diese Anreicherung ist von der Temperatur abhängig (die bei allen Aufarbeitungen etwa 20° C betrug), aber auch von der Konzentration der gelösten 5-HIES. Dieser letzte Zusammenhang wird durch die FREUNDLICH'sche Adsorptionsisotherme erläutert, deren Verlauf zeigt, daß bei niederen Konzentrationen ein größerer Anteil des Stoffes angereichert wird als bei höheren Konzentrationen. Es ist daher denkbar, daß die Ausbeute des hier benutzten Verfahrens bei der durch das eingeschobene dritte System nicht mehr eindeutig durchzuführenden Trennung in wässrige und organische Phase gelitten hat, und das umso mehr, je geringer die Konzentration an 5-HIES im Urin war.

Bei der von UDENFRIEND und auch bei der von SCHÖN angegebenen Methode wird nach der Extraktion die 5-HIES in einen Phosphatpuffer übergeführt, und anschließend in beiden Fällen die gleiche Farbreaktion in der wässrigen Phase zur photometrischen Messung angestellt. Bei dem von uns benutzten Verfahren wird diese Farbreaktion nach der dünnschichtchromatographischen Trennung in Methanol durchgeführt und ebenfalls spektralphotometrisch ausgewertet. Der spezifische Fehler dieser lichtelektrischen Meßmethode ist von der Empfindlichkeit der Zelle auf absolute Intensitätsänderungen abhängig. Da die Extinktion $E = \log \frac{I_0}{I}$ durch direkte Messung der beiden Lichtintensitäten I_0 und $I = \frac{I_0}{10^E}$ ermittelt werden kann, ist der relative Fehler der Extinktionsmessung in diesem Fall direkt proportional zu $10^{\frac{E}{E}}$.

$$\left(\frac{dE}{E} = - \frac{10^E}{E \cdot I_0} \cdot dI \right)$$

Dieser Ausdruck wächst nach MOHLER sowohl für sehr große,

wie sehr kleine Werte von E an. Die Kurve zeigt ein Minimum bei $E = 0,434$. In diesem Bereich ist die Genauigkeit am größten. In dem Bereich $0,1 < E < 1,1$ sinkt sie etwa auf die Hälfte und nimmt bei noch größeren beziehungsweise kleineren Extinktionen rasch ab. Die maximale Meßgenauigkeit liegt im allgemeinen bei $0,01\%$.

Wie sich aus den Meßergebnissen ersehen läßt, liegen über 80% aller gemessenen Extinktionen zwischen $0 < E < 0,05$. Damit ergab sich die Schwierigkeit in einem Bereich der Fehlerkurve zu messen, in dem die Genauigkeit bereits vermindert ist. Es wäre deshalb wünschenswert gewesen, durch geeignetere Wahl der Ausgangsbedingungen, diese Lage zu verbessern. Da eine günstigere Auswahl des Spektralbereiches allein, wie aus Abb. 2 zu ersehen ist, hier aber keine nennenswerte Besserung gebracht hätte, wäre es denkbar gewesen, die Konzentration der Meßlösung zu erhöhen. Das war jedoch nur zu erreichen durch eine wesentliche Konzentrationserhöhung der zum Auftragen bei der Dünnschichtchromatographie verwendeten Lösung, wodurch die Entwicklung des Chromatogramms, das heißt die Substanzverteilung, in Richtung auf eine verminderte Trenngüte beeinflußt worden wäre, da zwischen dem $\log$ Substanzmenge in Gramm und der Quadratwurzel der Fleckengröße in mm^2 eine direkte Proportionalität besteht (zit. nach STAHL). Da dieses Vorgehen den Fehler des gesamten Verfahrens sicher weit mehr vergrößert hätte, wurde der ursprüngliche Ansatz beibehalten und die daraus folgende Ungenauigkeit des lichtelektrischen Meßvorganges, soweit sie nicht durch eine Empfindlichkeitssteigerung des Meßgerätes beeinflußt werden konnte, in Kauf genommen.

Auch im Hinblick auf die Streubreite der Methode war es nicht ratsam, den Ansatz zu erhöhen, da sie bei dem benutzten Verfahren mit einem 5-HIES-Gehalt der untersuchten Urinproben zwischen 33 und 90 Gamma schon $\pm 8,65\%$ beträgt. DEGWITZ fand

dagegen 1962 bei Verwendung der von UDENFRIEND angegebenen Methode eine Streubreite von $\pm 2,8 \%$, wobei ein optimaler Meßbereich angegeben wird, der bei einem 5-HIES-Gehalt der Urinproben zwischen 8 und 35 Gamma liegt. Bei höheren 5-HIES-Konzentrationen wird daher vorgeschlagen, die Urinproben zu verdünnen, da sich die Fehlerbreite der Methode sonst ebenfalls bis zu $\pm 10 \%$ erhöht.

Bei zu geringem Ansatz ergibt sich dagegen das Problem der Wiederfindungsquote. Aus wässrigen Lösungen lassen sich mit der Methode von SCHÖN 100 % der zugesetzten 5-HIES wiedergewinnen, während bei der UDENFRIEND'schen Methode ein Verlust von 30 % auftritt (DEGWITZ, 1965). Die von uns angewandte Methode zeigte einen Verlust von 20 % bei Wiedergewinnung aus wässriger Lösung. Von einer in Urin eingewogenen Menge 5-HIES findet man nach DEGWITZ (1962) bei der Methode UDENFRIEND's nur $2/3$ wieder, im Vergleich zu den in Wasser eingewogenen Mengen, und auch für das von SCHÖN angegebene Verfahren fand DEGWITZ (1965) einen Verlust von 15 - 25 % im Vergleich zur Rückgewinnung aus wässriger Lösung. Die Wiederfindungsquote ist zudem abhängig vom 5-HIES-Gehalt und liegt bei niedrigen Konzentrationen zwischen 37 und 63 %. Bei unseren Rückgewinnungsversuchen ergab sich, daß 57 % der zu verschiedenen Urinen zugesetzten 5-HIES im Vergleich zu den in Wasser eingewogenen Mengen wiedergefunden wurden. Die Ursache für den Verlust der zugesetzten Substanz konnte nicht aufgeklärt werden. Da aber auch bei dem vorliegenden Verfahren versucht wird, die 5-HIES-Menge quantitativ von einem Analysenschritt zum nächsten überzuführen, ist es möglich, daß sich jeweils geringe Verluste, deren Herkunft bei Betrachtung der einzelnen Analysenschritte schon angedeutet wurde, am Ende verstärkt bemerkbar machen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 23 Patienten, die in den Jahren vorher wiederholt an Magen- oder Dünndarmulcera erkrankt waren, verfolgten wir den Serotoninstoffwechsel im Herbst 1964 über 4 Monate, zu einer Zeit, in der erfahrungsgemäß bei dem Einzelnen gehäuft Beschwerden auftraten.

Es wurde wöchentlich einmal die 5-Hydroxyindol-Essigsäure-Ausscheidung des 24-Stunden-Urins, beziehungsweise in 12 Fällen die Tages- und Nachtausscheidung getrennt ermittelt. Zum Nachweis der 5-Hydroxyindol-Essigsäure (5-HIES) im Urin wurde im Prinzip die von SCHMID und HENNIG 1963 angegebene Methode benutzt.

Die Untersuchungen haben ergeben, daß die mittlere 5-HIES-Ausscheidung während 24 Stunden $3,44 \pm 1,92$ mg betrug und somit innerhalb des von verschiedenen Verfassern angegebenen Normalbereichs lag. Die mittlere Ausscheidungsgeschwindigkeit zu verschiedenen Tageszeiten war etwa konstant und betrug für den 24-Stunden-Urin $2,39 \pm 1,34$ $\mu\text{g}/\text{Min.}$. Die Anordnung der Ergebnisse in zeitlicher Folge ergab einen Kurvenzug, der in der Zeit vom 11. Oktober bis 3. November 1964 oberhalb des für die 5-HIES-Ausscheidung berechneten Mittelwertes verläuft. Innerhalb dieser Zeit waren eine Häufung verstärkter subjektiver Beschwerden seitens des Magen-Darmtraktes oder das Auftreten von Ulcera des Magens oder Duodenums nicht zu beobachten. Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen ergaben, daß die Zahl der biologisch ungünstigen Wetterphasen in dem angegebenen Zeitraum signifikant erhöht war.

Bei der Diskussion der Ergebnisse wird festgestellt, daß sich Hinweise auf eine gesteigerte ulcerogene Aktivität im Magen-

Darmtrakt anhand der Bestimmung der 5-Hydroxyindol-Essigsäure-Ausscheidung im Urin ergeben, sofern die Untersuchung frühzeitig erfolgt, und die Veränderung im Serotoninstoffwechsel zu einer ausreichenden Konzentrationssteigerung der 5-Hydroxyindol-Essigsäure-Ausscheidung im Urin führt. Es wird vermutet, daß sich eine Korrelation zwischen der 5-Hydroxyindol-Essigsäure-Ausscheidung im Urin und einer klinisch auffallenden Symptomatik erst bei höheren 5-HIES-Konzentrationen im Urin ergibt. Außerdem ließ sich erkennen, daß der Serotoninumsatz des Organismus bei ausreichender Reizamplitude einen brauchbaren Indikator für die Beziehung zwischen biologisch ungünstigen Wetterphasen und Veränderungen des Magen-Darmtraktes bei Ulcuskranken darstellt.

Die Betrachtung der methodischen Probleme des 5-HIES-Nachweises ergab, daß die angewandte Methode bei einem 5-HIES-Gehalt der untersuchten Urinproben zwischen 33 und 90 Gamma eine Streubreite von $\pm 8,65\%$ besitzt und daß die Wiederfindungsquote der zu verschiedenen Urinen zugesetzten 5-HIES 57 % beträgt, im Vergleich zu den in Wasser eingewogenen Mengen. Die Ursache für den Verlust der zugesetzten Substanz wird diskutiert, konnte aber nicht eindeutig aufgeklärt werden.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. P. Polzien für die Vergebung des Themas, für die Übernahme des Referats und für die mir stets erwiesene freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

Herrn Professor Dr. H. Franke erlaube ich mir für die Übernahme des Korreferats meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Desgleichen ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. H. Brezowsky von der Außenstelle des Deutschen Wetterdienstes in Bad Tölz für die Bereitstellung der meteorologischen Daten und deren statistische Auswertung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

VII. LITERATURAUFSTELLUNG

- AMANN, R. Der Serotoninstoffwechsel bei Leber-
kranken.
Klin. Wschr. 40 , 981 (1962)
- ANGELINO, P.F. G. CROLLE, A. PELLEGRINI, D. TARTARA,
A.M. PASSAGGIO et P.G. PAGANO: Le dosage
de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique dans
l'insuffisance coronaire aigue.
Presse méd. 69 , 728 (1961)
- BERTACCINI, G. Tissue 5-hydroxytryptamine and urinary
5-hydroxyindoleacetic acid after partial
or total removal of the gastrointestinal
tract in the rat.
J.Physiol., Lond. 153 , 239 (1960)
- BESSMAN, S.P. J.K. MERLIS and F. BORGES: Effect of
5-Hydroxytryptophane upon electroen-
cephalogram in hepatic coma.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 95 , 502 (1957)
- BLACK, J.W. E.W. FISHER and A.N. SMITH: The effects
of 5-hydroxytryptamine on gastric secre-
tion in anaesthetized dogs.
J.Physiol. 141 , 27 (1958)
- BLASCHKO, H. and F.J. PHILPOT: Enzymic oxidation of
tryptamine derivatives.
J.Physiol., Lond. 122 , 403 (1953)
- BRAUN-FALCO, O. und J. JUNG: Über klinische und experimen-
telle Beobachtungen bei einem Fall von
Haut-Mastocytose.
Arch.klin.exp.Dermatol. 213 , 639 (1961)

- BREZOWSKY, H. Physiologische und pathophysiologische Abläufe beim Menschen in verschiedenen Klimagebieten Bayerns.
Münch.med.Wschr. 102 , 2533 (1960)
- BREZOWSKY, H. und W. HARTL: Abhängigkeit akuter Magenblutungen von Wetterphasen.
Med. Klin. 62 , 1899 (1967)
- BROWNLEE, G. and E.S. JOHNSON: The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on the intramural nervous plexus of the guinea-pig isolated ileum.
Brit.J.Pharmacol. 21 , 306 (1963)
- DEGKWITZ, R. R. FROWEIN, E. KIRBERGER, C. KULENKAMPFF und U. MOHS: Über Normalwerte der stündlichen 5-HIES-Ausscheidung im Urin beim Menschen und die Messungen störende Faktoren.
Klin. Wschr. 40 , 285 (1962)
- DEGKWITZ, R. Was sagt die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin beim Menschen über den Serotoninstoffwechsel und die Wirksamkeit in diesen Stoffwechsel eingreifender Medikamente aus?
Klin. Wschr. 43 , 887 (1965)
- DALGLIESH, C.E. The 5-hydroxyindoles.
Advanc. clin. Chem. 1 , 193 (1958)
- ERSPAMER, V. Pharmakologische Studien über Enteramin.
Arch.exp.Path.Pharmacol. 196 , 343 (1940)

- ERSPAMER, V. and B. ASERO: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine.
Nature (Lond.) 169 , 800 (1952)
- ERSPAMER, V. Occurrence and distribution of 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the living organism.
Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung 2 , 74 (1957)
- EYSELL, K. H. VENRATH und F. FRANZEN: Serotoninvermehrung im Blut ohne vermehrte 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung.
Med. Welt 28 , 1594 (1965)
- HAMLIN, K.E. and F.E. FISCHER: The synthesis of 5-hydroxytryptamine.
J.Amer.chem.Soc. 73 , 5007 (1951)
- HAVERBACK, B.J. C.A.M. HOGBEN, N.C. MORAN and L.L. TERRY: Effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) and related compounds on gastric secretion and intestinal motility in the dog.
Gastroenterology 32 , 1058 (1957)
- HAVERBACK, B.J. and J.D. DAVIDSON: Serotonin and the gastrointestinal tract.
Gastroenterology 35 , 570 (1958)
- HUMPHREY, J.H. and R. JAKES: The histamine and serotonin content of the platelets and polymorphonuclear leucocytes of various species.
J. Physiol. 124 , 305 (1954)

- JENSEN, K. Serotoninproducerende tumorer.
Nord. Med. 69 , 601 (1963)
- KARRER, P. Lehrbuch der organischen Chemie.
13. Auflage Thieme Leipzig 1959
- KORTÜM, G. und M. KORTÜM-SEILER: Absorption und
Emission von Strahlung.
In HOPPE-SEYLER / THIERFELDER: Handbuch
der physiologisch- und pathologisch-
chemischen Analyse.
10. Aufl. Bd. 1 Springer-Verlag 1953
- KLEINBAUM, H. Über die Bedeutung des Aminosäuren-
Stoffwechsels in der Pathogenese der
Säuglingstoxikose.
Arch. Kinderheilk. 157 , 127 (1958)
- KRENTZ, K. und R. BAETHKE: Das medikamentös indu-
zierte Magen-Darm-Ulcus und seine prak-
tische Bedeutung.
Med. Welt 1963 , 1771 - 1781
- MACDONALD, R.A. A study of 356 carcinoids of the
gastrointestinal tract.
Amer. J. Med. 21 , 867 (1956)
- MOHLER, H. Chemische Optik.
Verlag H.R.Sauerländer u. C.Arani 1951
- MORAN, N.C. and B. WESTERHOLM: The influence of
Reserpine on 5-hydroxytryptamine and
histamine content of rat mast cells and
of some rat tissues.
Acta physiol. scand. 58 , 20 (1963)

- MURRAY, J.G. and J.H. WYLLIE: Distribution of histamine, 5-hydroxytryptamine, and other pharmacologically active substances in the human stomach.
Gut 5 , 530 (1964)
- NICOLOFF, D.M. M.D. SOSIN, E.T. PETER, E.F. BERNSTEIN and O.H. WANGENSTEEN: The effect of serotonin on gastric secretion.
Amer. J. dig. Dis. N.S. 8 , 267 (1963)
- NICOLOFF, D.M. E.T. PETER, A.S. LEONARD and O.H. WANGENSTEEN: Catecholamines in ulcer provokation.
J. Amer. med. Ass. 191 , 383 (1965)
- PARE, C.M.B. M. SANDLER and R.S. STACEY: The relationship between decreased 5-hydroxyindole metabolism and mental defect in phenylketonuria.
Arch. dis. Childh. 34 , 422 (1959)
- PARE, C.M.B. M. SANDLER and R.S. STACEY: 5-hydroxyindoles in mental deficiency.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23, 341 1960
- PIMPARKAR, B.S. D. SENESKY and M.H. KALSER: Blood serotonin in nontropical sprue.
Gastroenterology 40 , 504 (1961)
- RAPPORT, M.M. A.A. GREEN and I.H. PAGE: Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and chracterization.
J. biol. Chem. 176 , 1243 (1948)

- REID, G. and M. BICK: Pharmacologically active substances in serum.
Austral.J.exp.Biol.med.Sci. 20, 33 (1942)
- RESNICK, R.H. and S.J. GRAY: Serotonin release by hydrochloric acid: possibility of a feed-back mechanism.
Amer. J. Physiol. 201 , 1017 (1961)
- RESNICK, R.H. and S.J. GRAY: Serotonin release by hydrochloric acid. I. In vivo and in vitro demonstration.
J.Lab.& Clin.Med. 59 , 462 (1962)
- ROSENBERG, J.C. R. DAVIS, W.H. MORAN, B. ZIMMERMANN: Serum serotonin concentration and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion following intestinal obstruction and resection.
Fed. Proc. 18 , 503 (1959)
- ROSENBERG, J.C. Distribution of serotonin in the gastrointestinal tract: Effect of intestinal obstruction and resection on circulating serotonin.
Surgery 56 , 388 (1964)
- SINGH, I. S.I. SINGH, C.L. MALHOTRA and T.J. SARMA: Release of 5-hydroxytryptamine on stimulation of nerves to frog's stomach muscle and its significance.
Arch.int.Pharmacodyn. 134 , 131 (1961)

- SCHMID, E. und H. KINZLMEIER: Über die Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) auf die Azidität des Magens und die Motilität im Verdauungstrakt. Gastroenterologia 91 , 254 (1959)
- SCHMID, E. I. SENG, N. HENNING und K. HEINKEL: 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. Ergebnisse biologischer Blutanalysen sowie klinischer und bioptisch-morphologischer Untersuchungen. Gastroenterologia 93 , 235 (1960)
- SCHMID, E. U. ROSEBUSCH, K. HEINKEL, K. SCHWEMMLE und H. SCHÖN: 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. 2. Mitteilung: Ausscheidung von 5-HIES im Harn, klinische und bioptisch-morphologische Untersuchungsergebnisse. Gastroenterologia 96 , 275 (1961)
- SCHMID, E. und N. HENNING: Über den Nachweis der 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure im Harn. Klin. Wschr. 41 , 566 (1963)
- SCHMID, E. K. BACHMANN, C. MEYTHALER, K. MEYTHALER, H. SCHÖN und N. HENNING: Klinische und biochemische Untersuchungen beim Karzinoid. Münch. med. Wschr. 105 , 893 (1963)
- SCHÖN, H. W. ORDNUNG und E. SCHMID: Zum Nachweis der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn. Klin. Wschr. 38 , 405 (1960)

- SMITH, A.N. J.W. BLACK, E.W. FISHER: Inhibitory effect of 5-hydroxytryptophan on acid gastric secretion.
Nature, Lond. 180 , 1127 (1957)
- STAHL, E. Dünnschichtchromatographie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 196
- SZÉKELY, A. und G. LISKA: Serotoninwirkung auf die Magenmotorik (Röntgenkymographische Untersuchungen).
Fortschr.Röntgenstrahlen 99 , 609 (1963)
- UDENFRIEND, S. and H. WEISSBACH: Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine) in platelets.
Fed. Proc. 13 , 412 (1954)
- UDENFRIEND, S. E. TITUS and H. WEISSBACH: The identification of 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay.
J. biol. Chem. 216 , 499 (1955)
- UNGEHEUER, H. und H. BREZOWSKY: Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit als Indikatoren biosphärischer Akkordschwankungen.
Meteorol. Rdsch. 18 , 120 (1965) u.
132 (1965)
- WARNER, R.R.P. Symptomatic hyperserotoninemia (without Carcinoid) associated with diminished urinary excretion of 5-HIAA: A new syndrome?
Clin. Res. 9 , 156 (1961)

VIII. ANHANG

Auf den folgenden Seiten I bis LII sind die Meßwerte und deren statistische Auswertung aufgeführt. Ihre graphische Darstellung befindet sich in den zugehörigen Diagrammen 1 bis 26.

Bei den Tabellen bedeutet:

Spalte C_M = Konzentration der spektralphotometrisch ausgewerteten Meßlösung. Der Wert steht nach S.24 mit der 5-HIES-Harnkonzentration durch den Faktor 4,0 in Verbindung.

Spalte Tag = 5-HIES - Ausscheidung/Min. in der Zeit von 6 - 22 Uhr.

Spalte Nacht = 5-HIES - Ausscheidung/Min. in der Zeit von 22 - 6 Uhr.

Spalte Gesamtausscheidung = 5-HIES - Ausscheidung in 24 Stunden.

In den Diagrammen ist:

Spalte Tag: gestrichelt dargestellt und mit T bezeichnet.

Spalte Nacht: strichpunktiert und mit N bezeichnet.

Spalte Gesamtausscheidung: dick ausgezogen und mit 24 Std. bezeichnet.

Bei der statistischen Auswertung bedeutet:

Sigma_K = korrigierter Wert von Sigma

V = Variabilitätskoeffizient

Bei der Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der 5-HIES-Ausscheidungswerte/Min. wurde die Abszisse logarithmisch eingeteilt.

Tabelle 3

Berechnung des Mittelwertes und der Streuung der5-HIES-Ausscheidung/Min. in 24 Std.

Ausscheidung/Min	Häufigkeit	Abweichungen		Produkte	
x	z	(x-A)=a	za	x ²	zx ²
0,50	36	-4	-144	0,250	9,00
0,75	54	-3	-162	0,563	32,00
1,00	65	-2	-130	1,000	65,00
1,25	76	-1	-76	1,563	118,80
A = 1,50	66	0	-512	2,500	165,00
1,75	61	1	61	3,063	186,70
2,00	58	2	116	4,000	232,00
2,25	57	3	171	5,063	288,50
2,50	54	4	216	6,250	338,00
2,75	50	5	250	7,563	378,00
3,00	38	6	228	9,000	342,00
3,25	38	7	266	10,563	401,50
3,50	38	8	304	12,250	465,00
3,75	31	9	279	14,063	435,00
4,00	27	10	270	16,000	432,00
4,25	19	11	209	18,063	342,50
4,50	13	12	156	20,250	263,50
4,75	13	13	169	22,563	293,00
5,00	14	14	196	25,000	350,00
5,25	11	15	165	27,563	303,00
5,50	8	16	128	30,250	242,00
5,75	4	17	68	33,063	132,30
6,00	4	18	72	36,000	144,00
6,25	4	19	76	39,063	156,50
6,50	3	20	60	42,250	126,90
6,75	3	21	63	45,563	136,80
7,00	1	22	22	49,000	49,00
			3545		
			- 512		
	846		3033		6426,90

$$M = 1,50 + \frac{3033}{846} \cdot 0,25$$

$$M = 2,394 \mu\text{g/Min}$$

$$s = \frac{2,394 - 1,25}{1,367} = 0,84$$

$$n \cdot M^2 = 4850$$

$$G = \sqrt{\frac{6426,90 - 4850}{845}} = \sqrt{1,865} = 1,367 \mu\text{g/Min}$$

$$G_x = \sqrt{1,865 - \frac{1}{12}} = \sqrt{1,782} = 1,335 \mu\text{g/Min}$$

$$V = \frac{G_x}{M} \cdot 100 = 55,7$$

Häufigkeitsverteilung der
5-HIES-Ausscheidung pro Min.
während 24 Std.

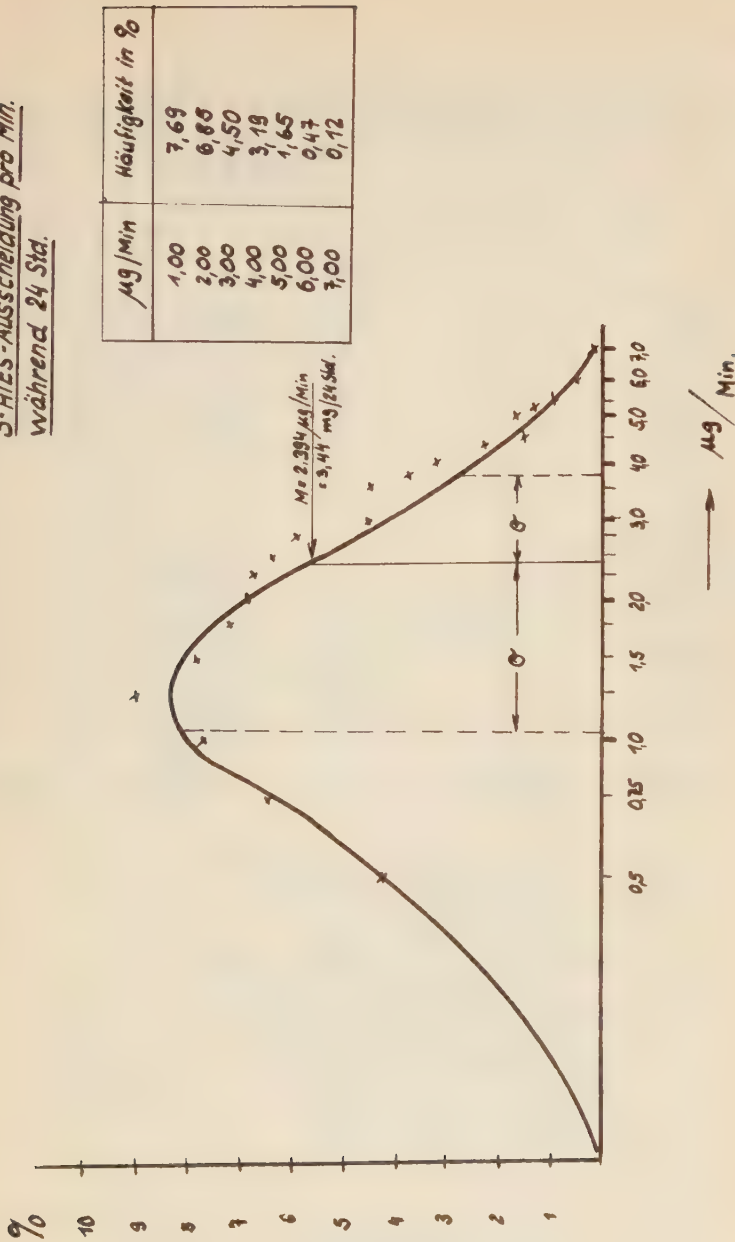


Tabelle 4

Berechnung des Mittelwertes und der Streuung der
5-HIES-Ausscheidung/Min. in der Zeit von 6-22 Uhr

Ausscheidung/Min	Häufigkeit	Abweichungen		Produkte	
x	z	(x-A)=a	za	x ²	zx ²
0,50	12	-6	-72	0,250	3,000
0,75	13	-5	-65	0,563	7,31
1,00	16	-4	-64	1,000	16,00
1,25	20	-3	-60	1,563	31,13
1,50	18	-2	-36	2,250	40,50
1,75	21	-1	-21	3,063	64,30
A = 2,00	22	0	-318	4,000	88,00
2,25	19	1	19	5,063	96,30
2,50	18	2	36	6,250	112,50
2,75	14	3	42	7,563	105,90
3,00	13	4	52	9,000	117,00
3,25	10	5	50	10,563	105,63
3,50	7	6	42	12,250	85,65
3,75	11	7	77	14,063	154,60
4,00	8	8	64	16,000	128,00
4,25	6	9	54	18,063	108,10
4,50	5	10	50	20,250	101,20
4,75	2	11	22	22,563	45,13
5,00	1	12	12	25,000	25,00
5,25	1	13	13	27,563	27,56
			+503		
			-318		
	237		185		1463,81

$$M = 2,00 + \frac{185}{237} \cdot 0,25$$

$$M = 2,195 \mu\text{g/Min}$$

$$n \cdot M^2 = 1139 \quad S = \frac{2,195 - 2,00}{1,172} = 0,16$$

$$G = \sqrt{\frac{1463,81 - 1139}{236}} = \sqrt{1,378} = 1,172 \mu\text{g/Min}$$

$$G_K = \sqrt{1,378 - \frac{1}{12}} = \sqrt{1,294} = 1,138 \mu\text{g/Min}$$

$$V = \frac{G_K}{M} = 100 = 51,75$$

Häufigkeitsverteilung der
5-HIES-Ausscheidung pro Min.
in der Zeit von 6-22 Uhr

$\mu\text{g/Min}$	Häufigkeit in %
1,0	6,70
2,0	9,30
3,0	5,50
4,0	3,39
5,0	0,42

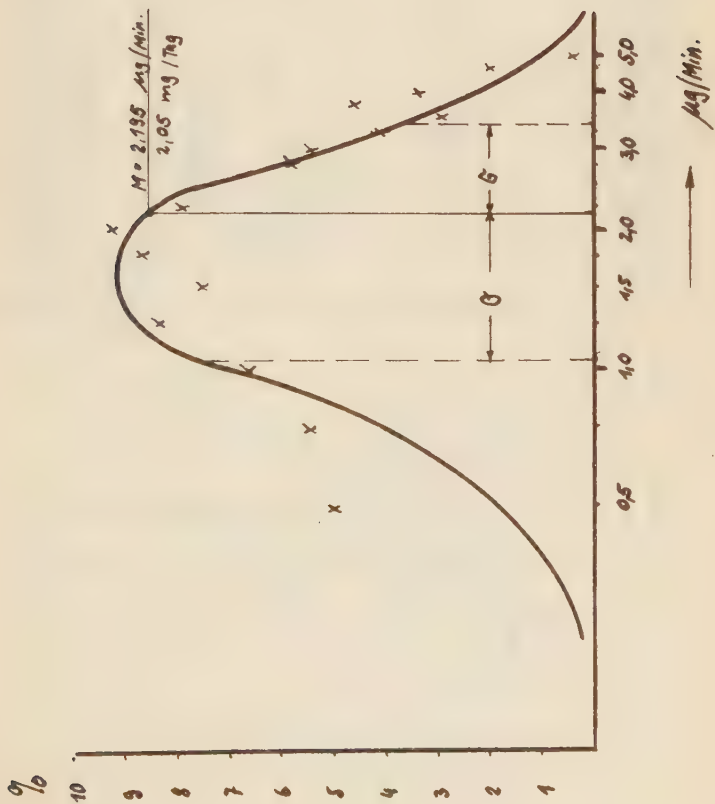


Diagramm 2

Tabelle 5

Berechnung des Mittelwertes und der Streuung der
5-HIES-Ausscheidung/Min. in der Zeit von 22-6 Uhr

Ausscheidung/Min	Häufigkeit	Abweichungen	Produkte		
x	z	(x-A)=a	za	x ²	zx ²
0,50	11	-4	-44	0,250	2,75
0,75	17	-3	-51	0,563	9,56
1,00	21	-2	-42	1,000	21,00
1,25	22	-1	-22	1,563	34,40
A = 1,50	28	0	-159	2,250	63,00
1,75	23	1	23	3,063	70,40
2,00	22	2	44	4,000	88,00
2,25	18	3	54	5,063	91,00
2,50	13	4	52	6,250	81,25
2,75	12	5	60	7,563	90,56
3,00	9	6	54	9,000	81,00
3,25	10	7	70	10,563	105,56
3,50	8	8	64	12,250	98,00
3,75	7	9	63	14,063	98,40
4,00	5	10	50	16,000	80,00
4,25	3	11	33	18,063	54,20
4,50	2	12	24	20,250	40,50
4,75	2	13	26	22,563	45,12
5,00	2	14	28	25,000	50,00
5,25	3	15	45	27,563	82,68
5,50	1	16	16	30,250	30,25
			+706		
			-159		
	239		547		1317,63

$$M = 1,50 + \frac{547}{239} \cdot 0,25$$

$$M = 2,072 \mu\text{g/Min}$$

$$n \cdot M^2 = 1023 \quad \sigma = \frac{2,072 - 1,50}{1,113} = 0,51$$

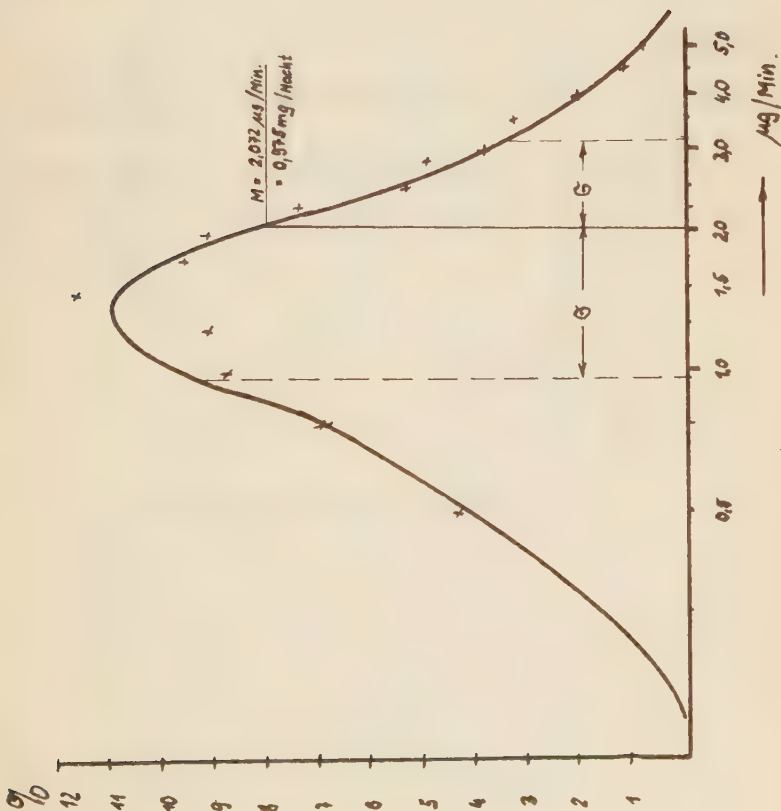
$$G = \sqrt{\frac{1317,63 - 1023}{238}} = \sqrt{1,24} = 1,113 \mu\text{g/Min.}$$

$$G_K = \sqrt{1,24 - \frac{1}{12}} = \sqrt{1,17} = 1,08 \mu\text{g/Min}$$

$$V = \frac{1,08}{2,072} = 52,3$$

Häufigkeitsverteilung der
5-HIES-Ausscheidung pro Min.
in der Zeit von 22-6 Uhr

$\mu\text{g}/\text{Min.}$	Häufigkeit in ‰
1,0	8,80
2,0	9,20
3,0	3,77
4,0	2,08
5,0	0,83

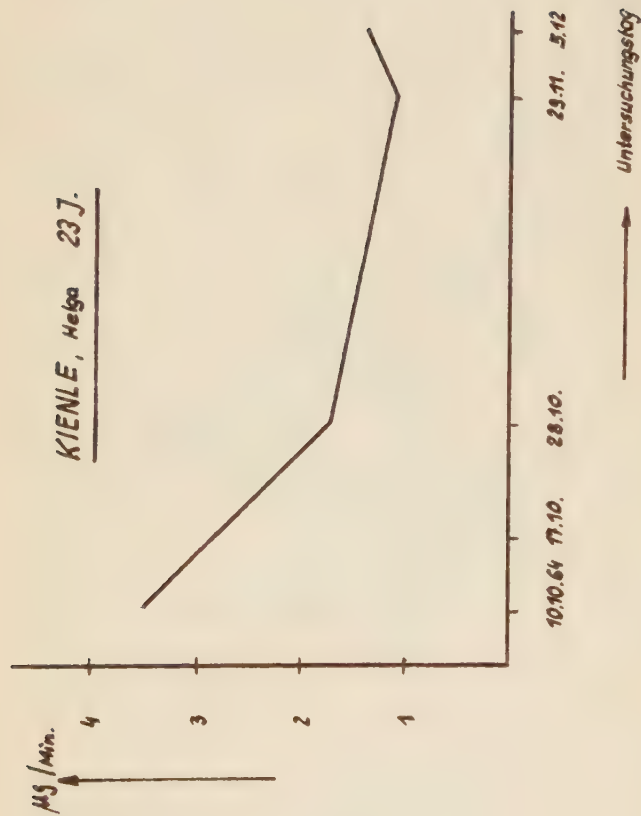


Fall 1 KIENLE, Helga 23 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min.	
10.10.64	1250	0,032	0,00530	5,066	3,518
17.10.	1000	0,032	0,00530	4,052	2,814
28.10.	1200	0,017	0,00280	2,539	1,784
29.11.	1350	0,010	0,00165	1,703	1,183
5.12.	1100	0,015	0,00250	2,103	1,460

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	1,183 - 3,518 μ g/Min	2,152 μ g/Min
	1,703 - 5,066 mg/24Std.	3,093 mg/24Std.



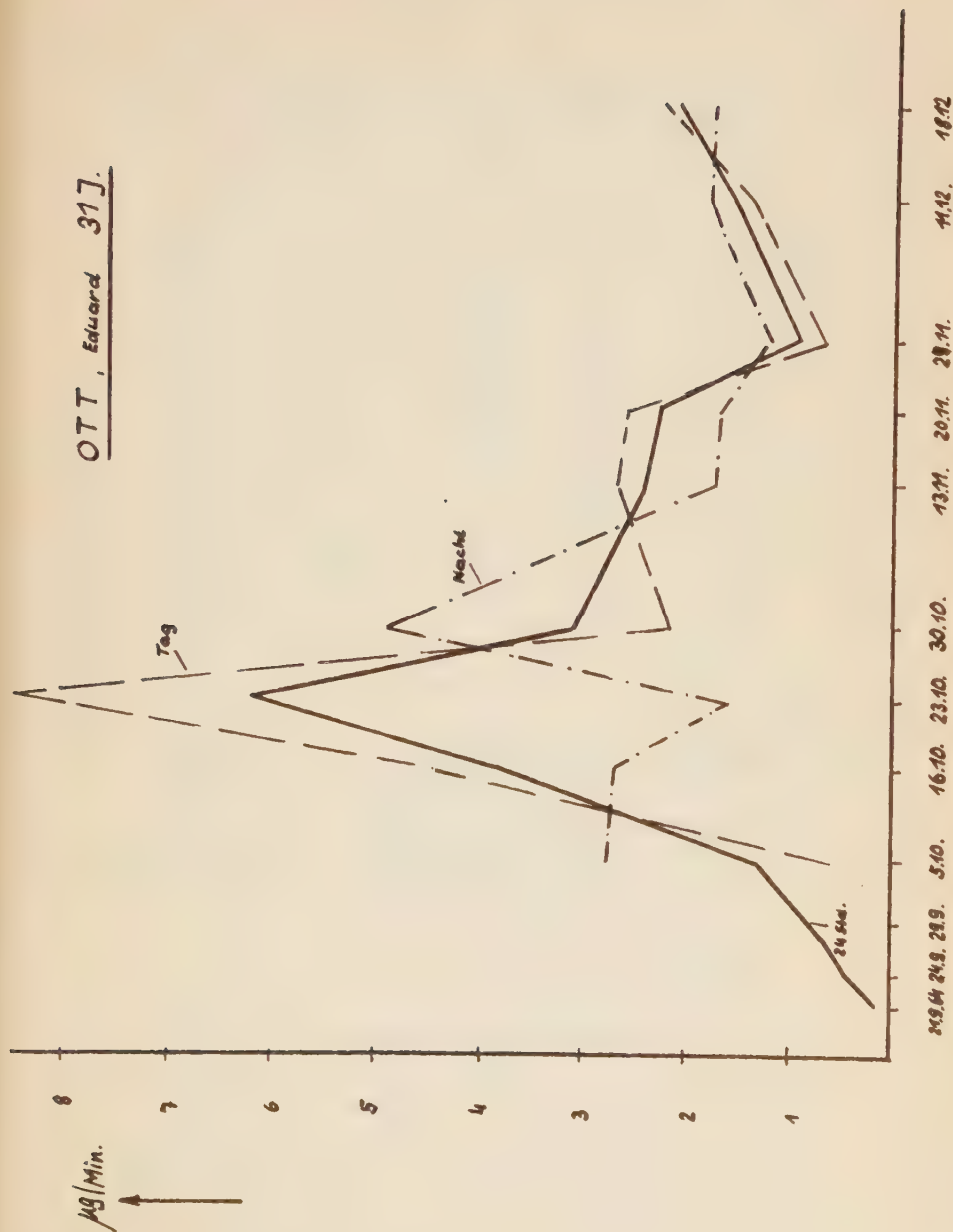
Fall 2 OTT, Eduard 31 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{Min}$	Nacht $\mu\text{g}/\text{Min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$	
21. 9.64	1780	0,001	0,00015			0,204	0,142
24. 9.	1770	0,003	0,00050			0,677	0,470
29. 9.	945	0,010	0,00165			1,192	0,828
5.10. T	675	0,007	0,00115	0,618	2,801	1,937	1,345
N	525	0,020	0,00335				
16.10. T	1120	0,030	0,00500	4,460	2,721	5,588	3,880
N	610	0,017	0,00280				
23.10. T	2150	0,030	0,00500	8,562	1,657	9,014	6,259
N	800	0,008	0,00130				
30.10. T	1400	0,012	0,00200	2,230	4,909	4,494	3,121
N	920	0,020	0,00335				
13.11. T	700	0,030	0,00500	2,788	1,778	3,529	2,451
N	620	0,011	0,00180				
20.11. T	1000	0,020	0,00335	2,668	1,708	3,381	2,348
N	650	0,010	0,00165				
27.11. T	1140	0,005	0,00080	0,726	1,274	1,309	0,909
N	800	0,006	0,00100				
11.12. T	650	0,017	0,00280	1,449	1,839	2,275	1,579
N	700	0,010	0,00165				
18.12. T	900	0,019	0,00315	2,258	1,831	3,046	2,128
N	500	0,014	0,00230				

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	0,618 - 8,562 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,866 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	1,274 - 4,909 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,280 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	0,142 - 6,259 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,122 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	0,204 - 9,014 mg/24Std.	3,054 mg/24Std.

OTT, Eduard 31J.

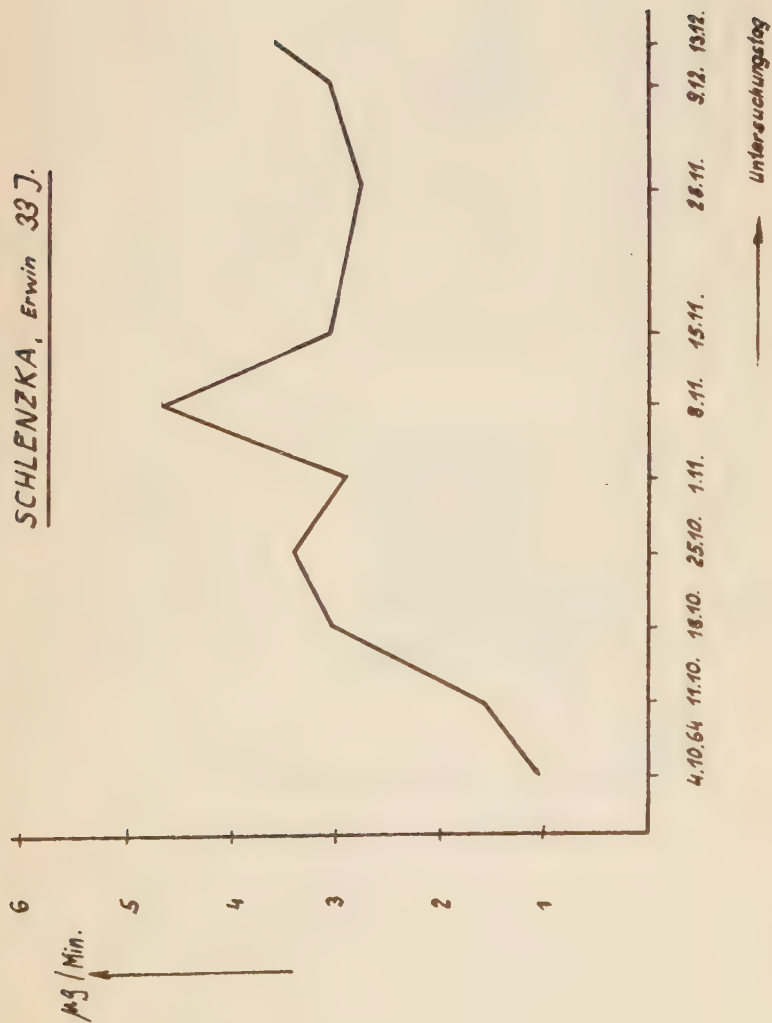


Fall 3 SCHLENZKA, Erwin 33 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min	
4.10.64	1790	0,007	0,00115	1,574	1,093
11.10.	1870	0,010	0,00165	2,359	1,638
18.10.	1930	0,018	0,00300	4,427	3,074
25.10.	1950	0,020	0,00335	4,995	3,469
1.11.	1500	0,022	0,00365	4,186	2,907
8.11.	1730	0,032	0,00520	6,879	4,777
15.11.	1450	0,025	0,00415	4,601	3,195
29.11.	1950	0,017	0,00280	4,175	2,899
9.12.	1500	0,024	0,00400	4,588	3,186
13.12.	1700	0,024	0,00400	5,199	3,611

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	1,099 - 4,777 μ g/Min	2,985 μ g/Min
	1,574 - 6,879 mg/24Std.	4,298 mg/24Std.

SCHLENZKA, Erwin 33 J.

Fall 4

ENDRES, August 34 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{Min}$	Nacht $\mu\text{g}/\text{Min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$.	
25. 9.64	1050	0,005	0,00080			0,642	0,446
4. 10.	1125	0,009	0,00150			1,290	0,896
22. 10.	1620	0,020	0,00335			4,149	2,882
4. 11.	1250	0,039	0,00650			6,213	4,314
18. 11.	1670	0,022	0,00365			4,661	3,237
26. 11. T	750	0,010	0,00165	0,986	2,845	2,311	1,605
N	470	0,023	0,00380				
2. 12. T	1080	0,020	0,00335	2,882	1,497	3,484	2,420
N	470	0,012	0,00200				

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	0,986 - 2,882 $\mu\text{g}/\text{Min}$	1,934 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	1,497 - 2,845 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,171 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	0,446 - 4,314 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,257 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	0,642 - 6,213 mg/24Std.	3,250 mg/24Std.

ENDRES, August 34 J.



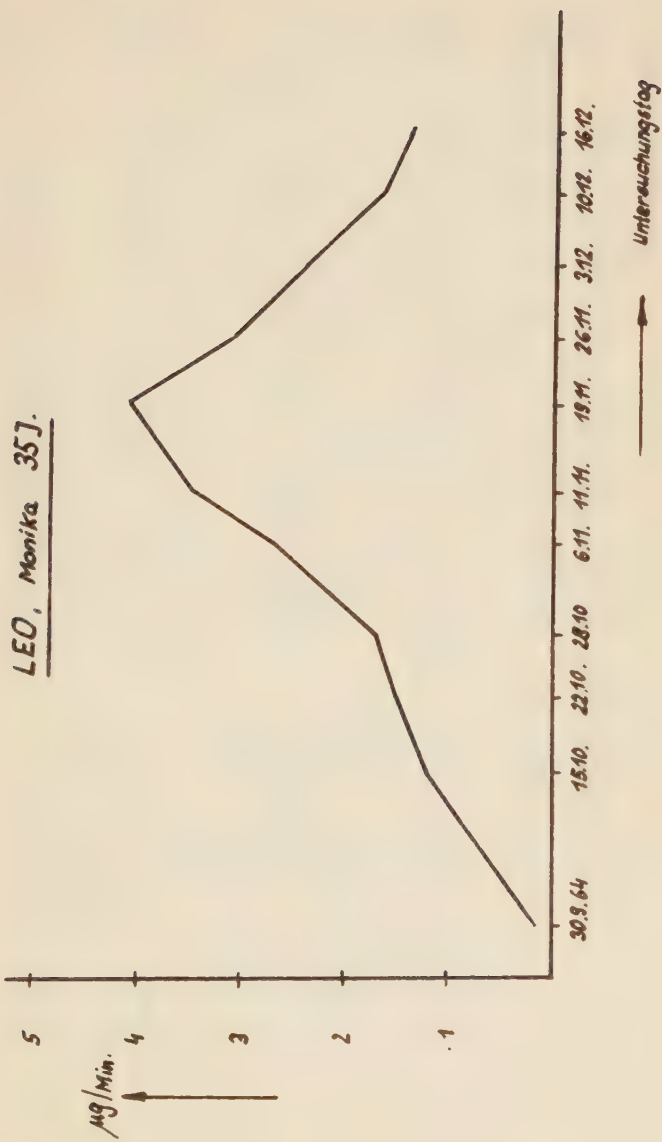
Diagramm 7

Fall 5 LEO, Monika 35 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C_M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$	
30.9.64	945	0,002	0,00030	0,216	0,150
15.10.	915	0,015	0,00250	1,749	1,215
22.10.	1000	0,018	0,00300	2,294	1,593
28.10.	1050	0,019	0,00315	2,529	1,756
6.11.	925	0,034	0,00565	3,996	2,775
11.11.	1250	0,032	0,00530	5,066	3,518
19.11.	1720	0,027	0,00450	5,918	4,109
26.11.	1470	0,024	0,00400	4,496	3,122
3.12.	1400	0,020	0,00335	3,586	2,490
10.12.	1320	0,015	0,00250	2,523	1,752
16.12.	1650	0,010	0,00165	2,082	1,445

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,150 - 4,109 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,175 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	0,216 - 5,918 mg/24Std.	3,132 mg/24Std.



Fall 6

BEIER, Alfred 37 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min.	
29.9.64	865	0,060	0,01000	6,61	4,593
10.10.	1550	0,018	0,00300	3,55	2,469
18.10.	1650	0,010	0,00165	2,08	1,445
25.10.	1400	0,007	0,00115	1,26	0,855
1.11.	1600	0,027	0,00450	5,50	3,823
8.11.	1700	0,016	0,00265	3,44	2,392
15.11.	1550	0,010	0,00165	1,95	1,358
22.11.	1470	0,002	0,00030	0,36	0,250
30.11.	1500	0,027	0,00450	5,16	3,584
5.12.	1920	0,023	0,00380	5,58	3,874
13.12.	1830	0,022	0,00365	5,11	3,546
20.12.	1650	0,014	0,00230	2,90	2,015

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,250 - 4,593 μ g/Min	2,512 μ g/Min
	0,36 - 6,61 mg/24Std	3,625 mg/24Std.

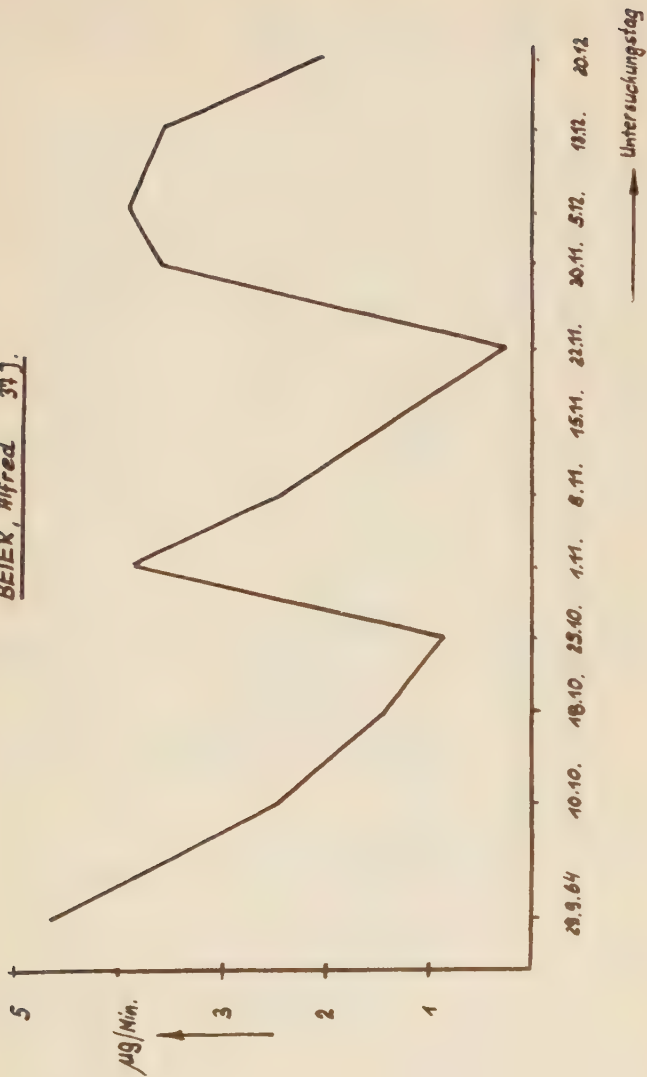
BEIER, Alfred 377.

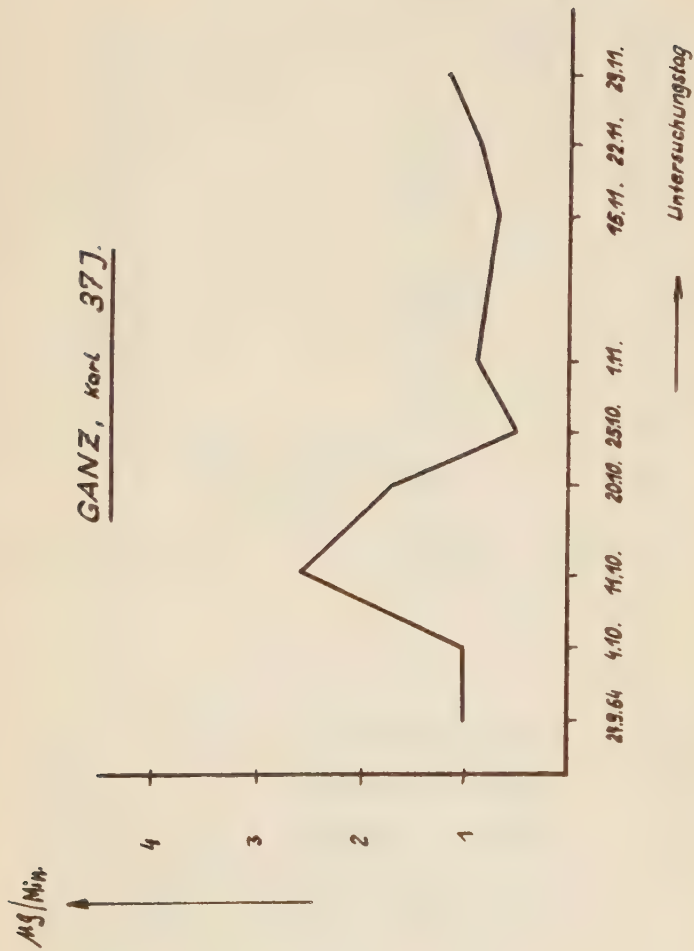
Diagramm 9

Fall 7 GANZ, Karl 37 J.

Datum	harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min	
27. 9.64	1330	0,009	0,00150	1,525	1,059
4.10.	1150	0,010	0,00165	1,451	1,007
11.10.	950	0,031	0,00515	3,741	2,598
20.10.	1250	0,016	0,00265	2,533	1,759
25.10.	650	0,010	0,00165	0,820	0,569
1.11.	750	0,014	0,00230	1,319	0,916
15.11.	1250	0,007	0,00115	1,098	0,763
22.11.	900	0,012	0,00200	1,376	0,956
29.11.	950	0,015	0,00250	1,816	1,261

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,569 - 2,598 μ g/Min	1,209 μ g/Min
	0,820 - 3,741 mg/24Std.	1,742 mg/24Std.



Fall 8

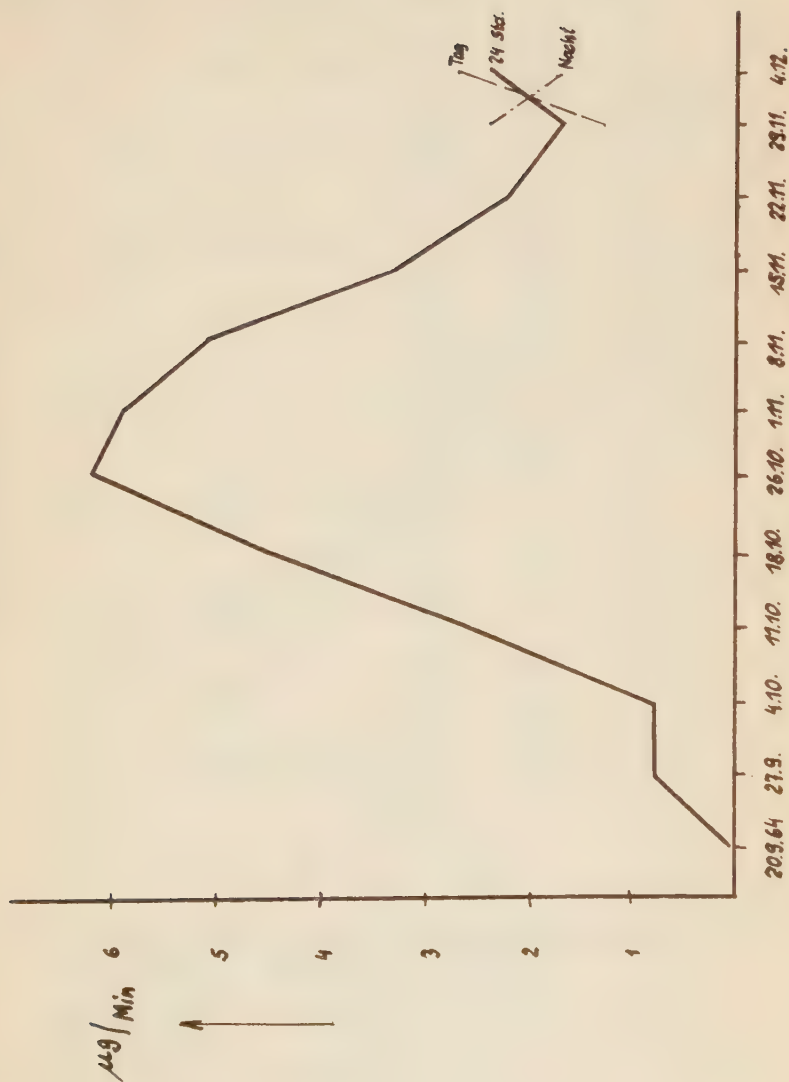
SCHNEIDER, Adolf 37 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{Min}$	Nacht $\mu\text{E}/\text{Min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$
20. 9.64	1770	0	0			0 0
27. 9.	925	0,010	0,00165			1,167 0,810
4.10.	1020	0,009	0,00150			1,169 0,812
11.10.	1600	0,019	0,00315			3,854 2,676
18.10.	1900	0,027	0,00450			6,567 4,540
26.10.	1820	0,039	0,00650			9,045 6,281
1.11.	1600	0,042	0,00700			8,564 5,947
8.11.	1950	0,030	0,00500			7,455 5,177
15.11.	1900	0,020	0,00335			4,867 3,379
22.11.	1970	0,013	0,00215			3,238 2,249
29.11. T	1500	0,007	0,00115	1,374	2,437	2,468 1,714
N	510	0,018	0,00300			
4.12. T	1300	0,016	0,00265	2,744	1,895	3,544 2,461
N	425	0,017	0,00280			

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	1,374 - 2,744 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,059 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	1,895 - 2,437 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,166 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	0 - 6,281 $\mu\text{g}/\text{Min}$	3,038 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	0 - 9,045 mg/24Std.	4,328 mg/24Std.

SCHNEIDER, Adolf 37 J.



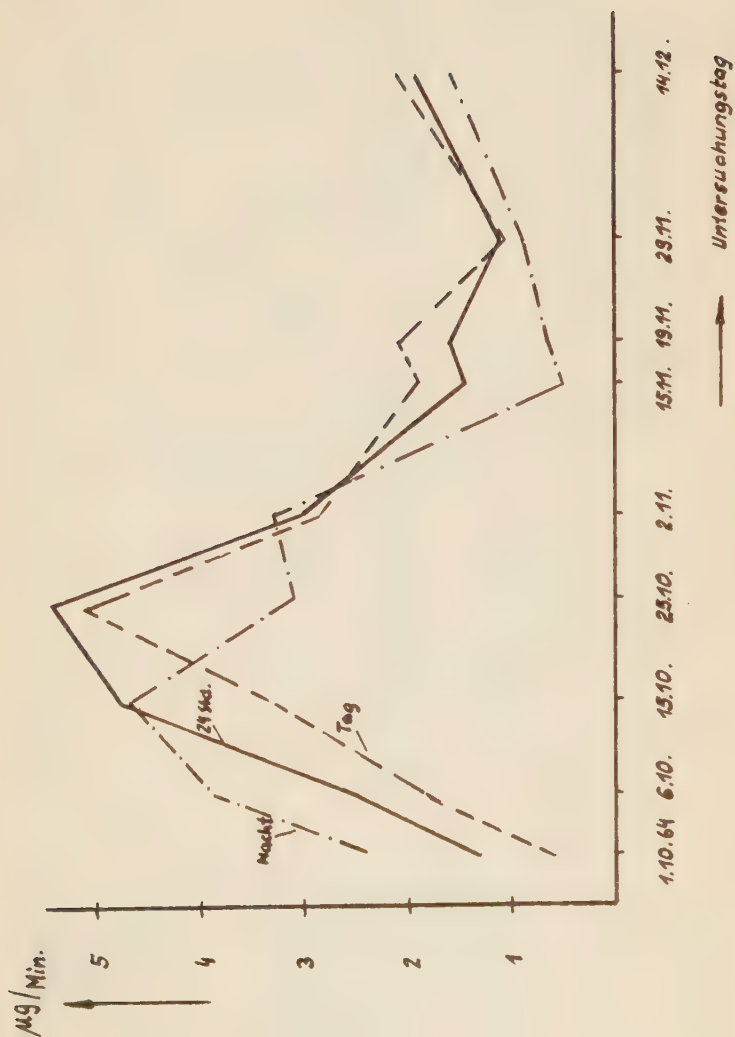
Fall 9

DR. MULFINGER 39 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{Min}$	Nacht $\mu\text{g}/\text{Min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$
1.10. T	1340	0,002	0,00060			
N	460	0,020	0,00335	0,640	2,455	1,79 1,245
6.10. T	1380	0,010	0,00165			
N	835	0,018	0,00300	1,814	3,990	3,65 2,539
15.10. T	1400	0,018	0,00300			
N	690	0,026	0,00435	3,345	4,781	5,50 4,824
25.10. T	1100	0,035	0,00585			
N	650	0,018	0,00300	5,125	3,106	6,41 5,452
2.11. T	900	0,024	0,00415			
N	660	0,019	0,00315	2,975	3,312	4,44 3,087
15.11. T	780	0,019	0,00315			
N	260	0,018	0,00130	1,957	0,538	2,13 1,484
19.11. T	1060	0,015	0,00250			
N	335	0,008	0,00130	2,111	0,694	2,35 1,638
29.11. T	1000	0,009	0,00150			
N	260	0,014	0,00230	1,195	0,953	1,60 1,114
14.12. T	810	0,020	0,00335			
N	450	0,014	0,00230	2,161	1,653	2,86 1,992

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	0,640 - 5,125 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,369 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	0,538 - 4,781 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,386 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	1,114 - 5,452 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,597 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	1,604 - 6,411 mg/24Std.	3,420 mg/24Std.



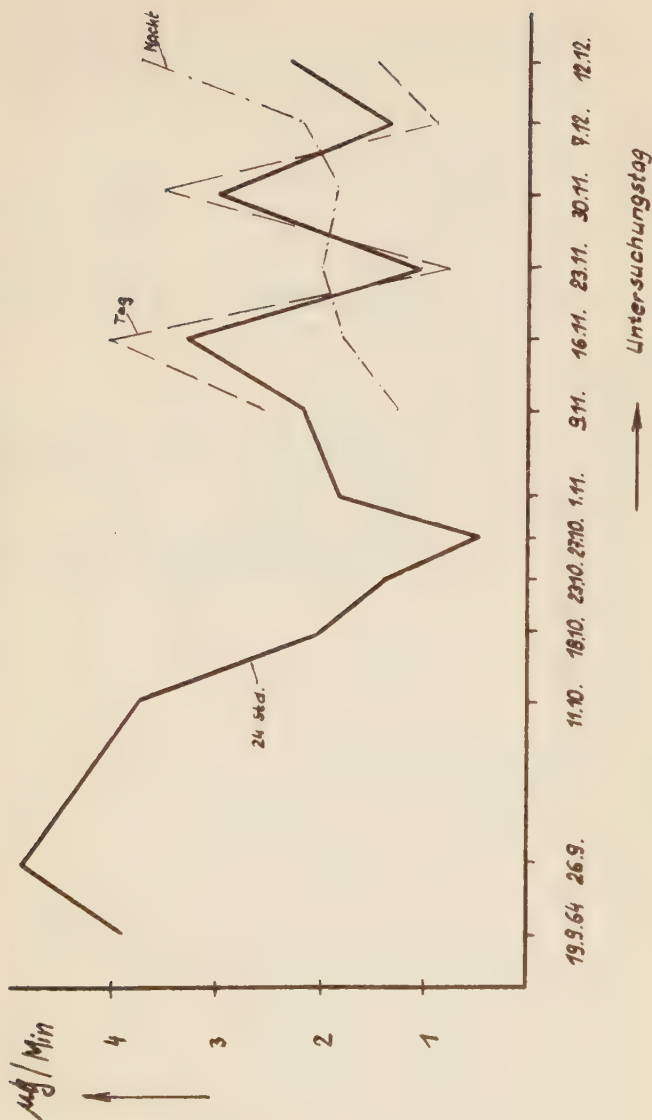
Fall 10' HANG, Josef 41 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mmol/l	Tag <i>µg/Min</i>	Nacht <i>µg/Min</i>	Gesamtausscheidung mg/24Std. <i>µg/Min</i>	
19. 9.64	1520	0,030	0,00500			5,734	3,982
26. 9.	1600	0,035	0,00585			7,156	4,970
11.10.	1560	0,028	0,00465			5,546	3,852
18.10.	1450	0,016	0,00265			2,938	2,040
23.10.	1650	0,010	0,00165			2,081	1,445
27.10.	650	0,010	0,00165			0,818	0,569
1.11.	1530	0,014	0,00230			2,690	1,868
9.11. T	1000	0,020	0,00335	2,668	1,335	3,202	2,224
N	390	0,013	0,00215				
16.11. T	1050	0,030	0,00500	4,181	1,812	4,884	3,391
N	325	0,021	0,00350				
23.11. T	400	0,016	0,00265	0,844	2,035	1,537	1,067
N	350	0,022	0,00365				
30.11. T	1340	0,020	0,00335	3,575	1,937	4,362	3,029
N	320	0,023	0,00380				
7.12. T	480	0,015	0,00250	0,956	2,270	2,007	1,394
N	475	0,018	0,00300				
13.12. T	700	0,017	0,00280	1,561	3,823	3,333	2,315
N	480	0,030	0,00500				

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	0,844 - 4,181 <i>µg/Min</i>	2,297 <i>µg/Min</i>
22 - 6 Uhr	1,335 - 3,825 <i>µg/Min</i>	2,202 <i>µg/Min</i>
24 Stunden	0,569 - 4,970 <i>µg/Min</i>	2,473 <i>µg/Min</i>
	0,818 - 7,156 mg/24Std.	3,561 mg/24Std.

HANG, Josef 41J.



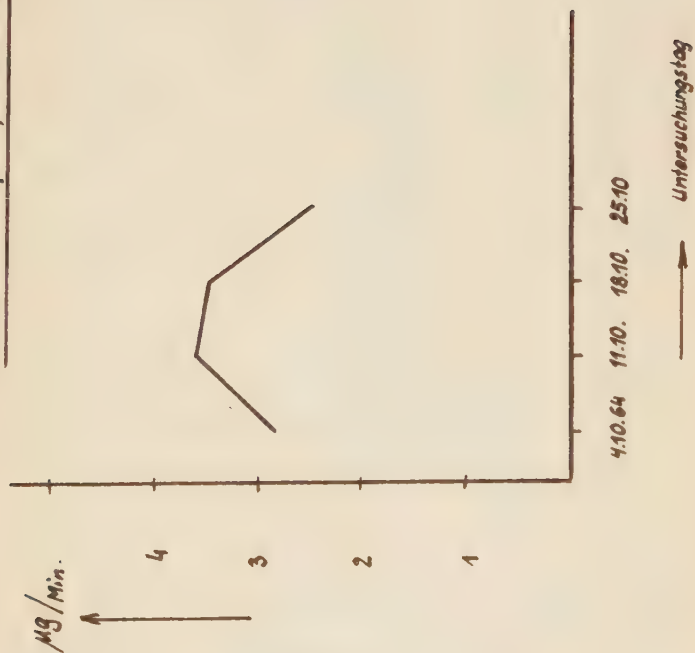
Fall 11 SCNTSZAK, Stephan 41 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min	
4.10.64	940	0,035	0,00580	4,164	2,895
11.10.	1020	0,041	0,00680	5,303	3,683
18.10.	1970	0,020	0,00335	5,046	3,504
25.10.	1900	0,015	0,00250	3,632	2,522

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	2,522 - 3,683 μ g/Min	3,15 μ g/Min
	3,632 - 5,303 mg/24Std.	4,537 mg/24Std.

SONTSZAK, Stephan 41 J.



Fall 12

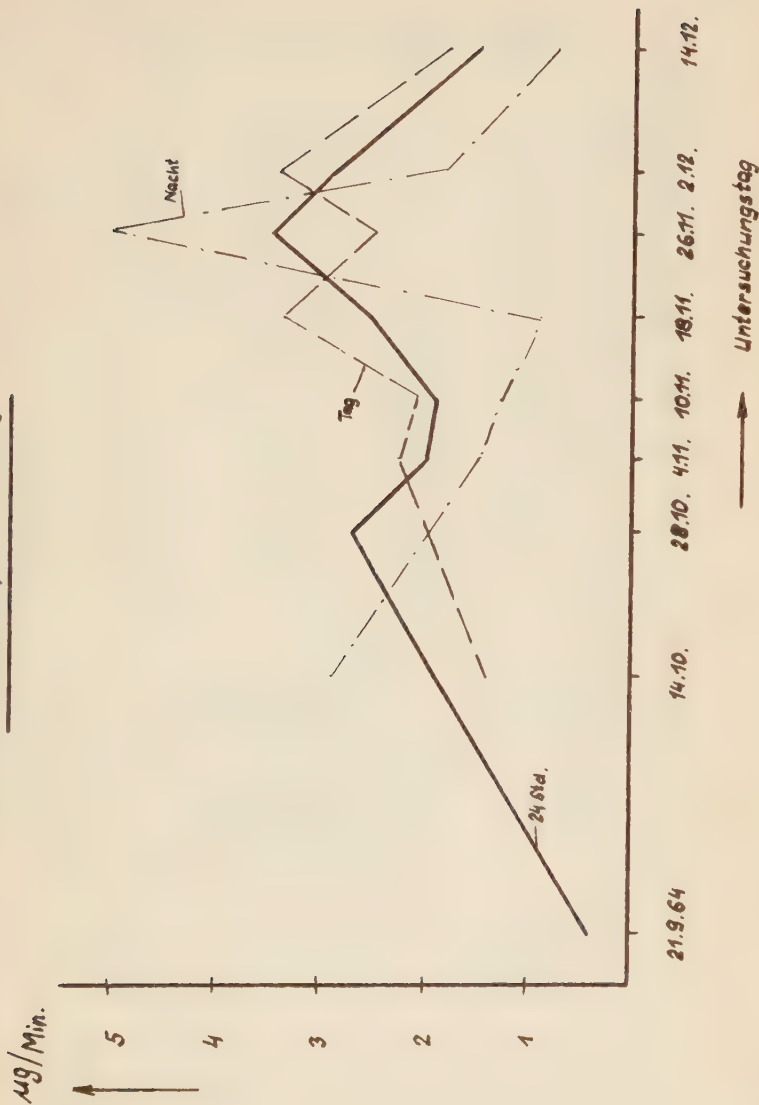
STEINERT, Erna 44 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _{Hi} mmol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{Min}$	Nacht $\mu\text{g}/\text{Min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$
21. 9.64	1000	0,005	0,00080			0,612 0,425
14.10. F	1400	0,008	0,00130			
N	200	0,056	0,00930	1,449	2,963	2,813 1,954
28.10. .	1410	0,022	0,00365			3,935 2,733
4.11. T	1460	0,012	0,00200			
N	340	0,014	0,00280	2,325	1,516	2,960 2,056
10.11. F	1100	0,015	0,00250			
N	235	0,022	0,00365	2,190	1,366	2,758 1,915
18.11. F	1230	0,021	0,00350			
N	265	0,013	0,00215	3,429	0,907	3,727 2,588
26.11. F	1000	0,029	0,00315			
N	425	0,049	0,00815	2,509	5,517	5,057 3,512
2.12. F	1200	0,022	0,00365			
N	325	0,022	0,00365	3,488	1,889	4,256 2,955
14.12. F	890	0,016	0,00265			
N	165	0,018	0,00300	1,878	0,788	2,181 1,515

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	1,449 - 3,488 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,466 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	0,788 - 5,517 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,135 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	0,425 - 3,512 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,183 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	0,612 - 5,057 mg/24Std.	3,144 mg/24Std.

STEINERT, Erna 44 J.



Fall 13

NEUGLEBAUER, Heinrich

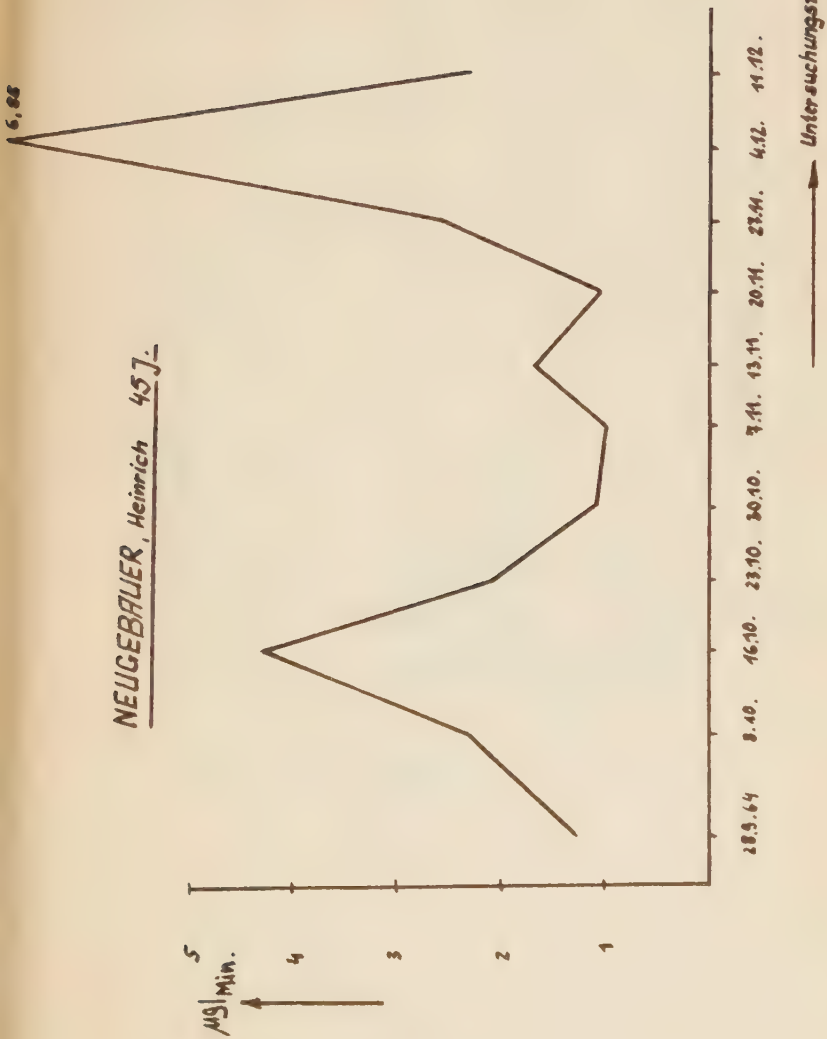
45 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min.	
28. 9.64	1840	0,009	0,00150	2,109	1,465
8.10.	1500	0,018	0,00300	3,440	2,389
16.10.	1960	0,025	0,00415	6,219	4,319
23.10.	1450	0,017	0,00280	3,105	2,156
30.10.	1700	0,008	0,00130	1,689	1,173
7.11.	1300	0,009	0,00150	1,490	1,035
13.11.	1430	0,014	0,00230	2,514	1,746
20.11.	1540	0,009	0,00130	1,531	1,063
27.11.	1800	0,017	0,00280	3,853	2,673
4.12.	1950	0,040	0,00665	9,915	6,886
11.12.	1050	0,025	0,00415	3,332	2,314

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	1,063 - 6,886 μ g/Min	2,474 μ g/Min
	1,531 - 9,915 mg/24Std.	3,563 mg/24Std.

NEUGEBAUER, Heinrich 45 J.



Fall 14

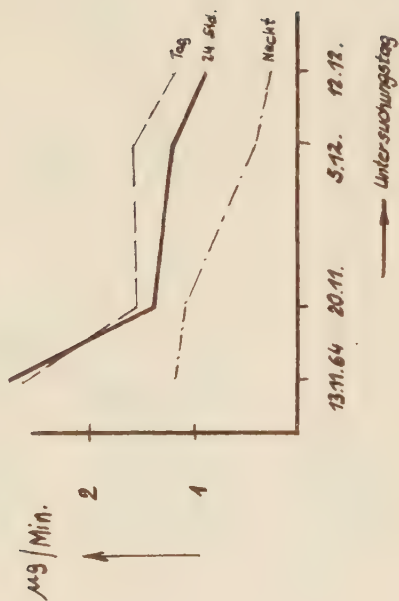
LUX, Gehrhard 46 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mmol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{min}$	Nacht $\mu\text{g}/\text{min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{min}$	
13.11. I	1300	0,016	0,00265				
	N 580	0,008	0,00130	2,744	1,201	3,210	2,829
20.11. I	950	0,013	0,00215				
	N 255	0,017	0,00280	1,627	1,137	2,107	1,464
5.12. I	1580	0,008	0,00130				
	N 320	0,005	0,00080	1,636	0,407	1,766	1,226
12.12. I	1250	0,008	0,00130				
	N 245	0,005	0,00080	1,294	0,312	1,352	0,939

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	1,294 - 2,744 $\mu\text{g}/\text{Min}$	1,825 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	0,312 - 1,201 $\mu\text{g}/\text{Min}$	0,764 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	0,939 - 2,229 $\mu\text{g}/\text{Min}$	1,464 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	1,352 - 3,211 mg/24Std.	2,109 mg/24Std.

LUX, Gehrhard 46J.



Fall 15

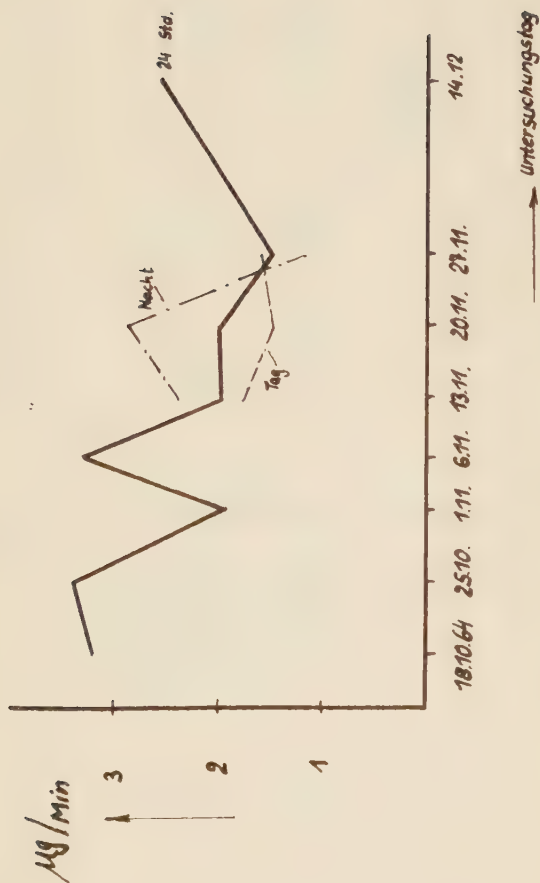
GRÜN, Martin 48 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag $\mu\text{g}/\text{Min}$	Nacht $\mu\text{g}/\text{Min}$	Gesamtausscheidung mg/24Std. $\mu\text{g}/\text{Min}$	
18.10.64	1960	0,019	0,00315			4,720	3,278
25.10.	1950	0,020	0,00335			4,995	3,468
1.11.	1700	0,014	0,00230			2,989	2,076
6.11.	1900	0,020	0,00335			4,867	3,379
13.11. T	650	0,022	0,00365	1,889	2,459	2,994	2,079
N	490	0,019	0,00315				
20.11. T	770	0,015	0,00250	1,533	2,966	2,895	2,011
N	490	0,023	0,00380				
27.11. T	800	0,016	0,00265	1,688	1,261	2,226	1,546
N	480	0,010	0,00165				
14.12.	1500	0,014	0,00230			2,638	1,832

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	1,533 - 1,889 $\mu\text{g}/\text{Min}$	1,703 $\mu\text{g}/\text{Min}$
22 - 6 Uhr	1,261 - 2,966 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,228 $\mu\text{g}/\text{Min}$
24 Stunden	1,546 - 3,468 $\mu\text{g}/\text{Min}$	2,458 $\mu\text{g}/\text{Min}$
	2,226 - 4,995 mg/24Std.	3,540 mg/24Std.

GRON, Martin 48J.



Fall 16

MAIR, Gebhard 52 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min.	
24. 9.64	1890	0,030	0,00500	7,225	5,018
2.10.	1500	0,021	0,00355	4,071	2,827
10.10.	1300	0,015	0,00250	2,484	1,725
17.10.	1270	0,023	0,00380	3,691	2,563
25.10.	1000	0,055	0,00915	6,995	4,858
1.11.	1570	0,037	0,00615	7,383	5,127
4.11.	1140	0,059	0,00980	8,542	5,932
11.11.	1320	0,019	0,00315	3,172	2,203
18.11.	1200	0,011	0,00185	1,697	1,179
26.11.	750	0,012	0,00200	1,146	0,796
3.12.	1700	0,018	0,00300	3,899	2,708

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,796 - 5,932 μ g/Min	3,176 μ g/Min
	1,146 - 8,542 mg/24Std.	4,563 mg/24Std.

MAIR, Gehwand 52].

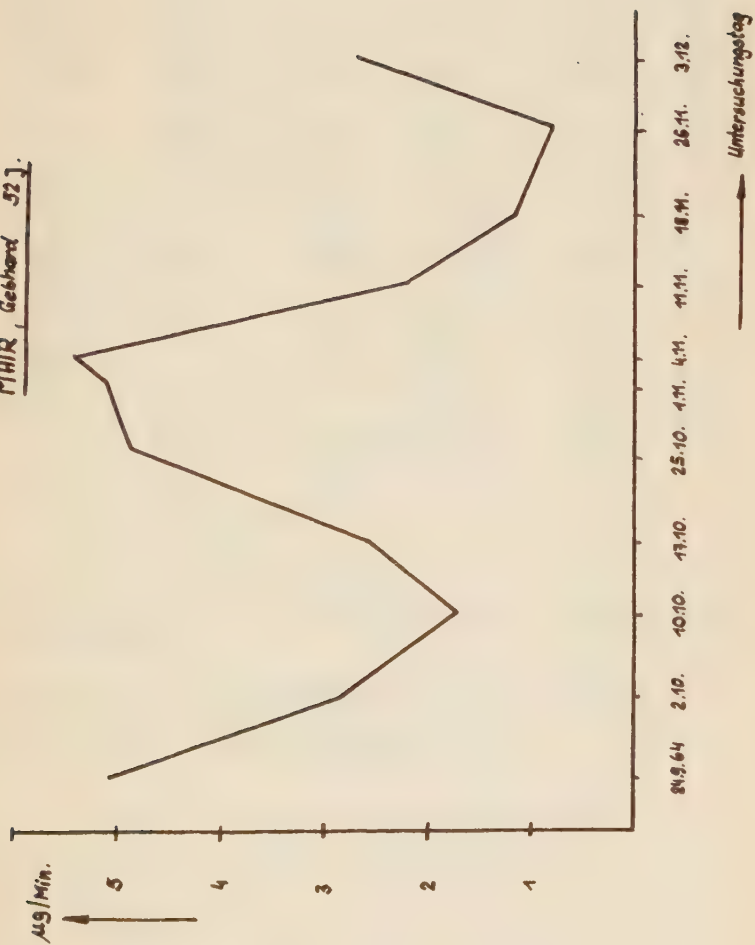


Diagramm 19

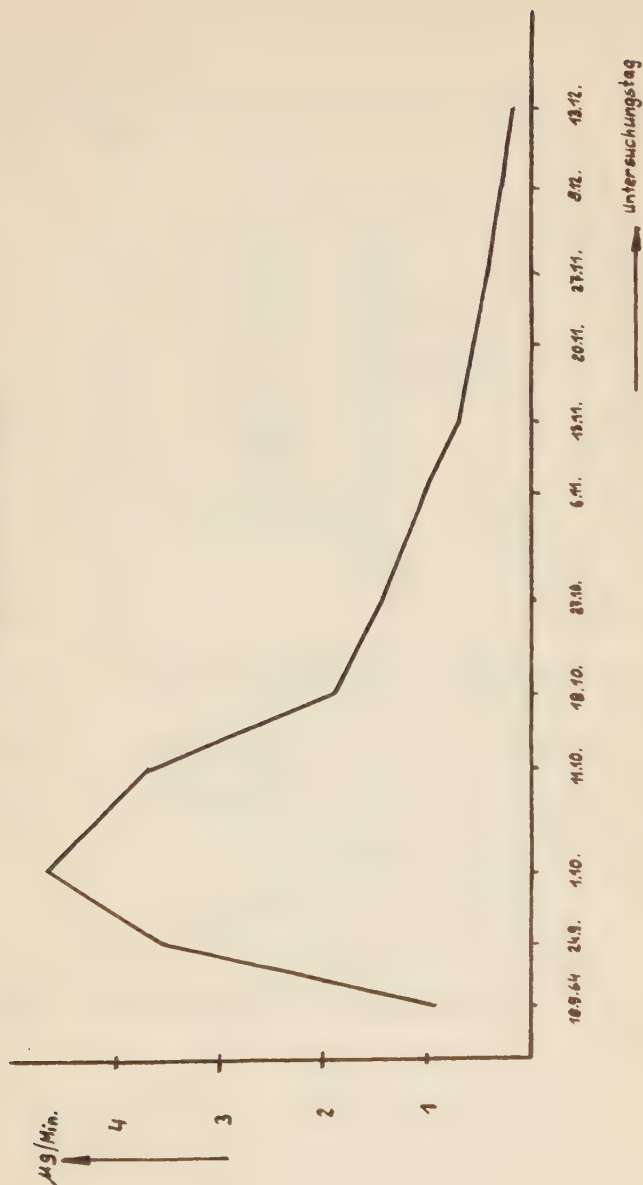
Fall 17 SCHILL, Alfons 54 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min.	
18. 9.64	750	0,014	0,00230	1,304	0,916
24. 9.	1200	0,033	0,00550	5,045	3,504
1.10.	1150	0,046	0,00765	6,727	4,671
11.10.	1260	0,033	0,00550	5,297	3,679
18.10.	1300	0,017	0,00280	2,783	1,933
27.10.	1180	0,014	0,00230	2,075	1,441
6.11.	1050	0,011	0,00180	1,444	1,003
13.11.	1350	0,006	0,00100	1,032	0,716
20.11.	1260	0,005	0,00080	0,771	0,535
27.11.	1100	0,004	0,00065	0,545	0,379
5.12.	1080	0,003	0,00050	0,413	0,287
13.12.	960	0,002	0,00030	0,220	0,153

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,153 - 4,671 μ g/Min	1,601 μ g/Min
	0,22 - 6,727 mg/24Std.	2,304 mg/24Std.

SCHELL, Mifone 54 J.



Fall 18

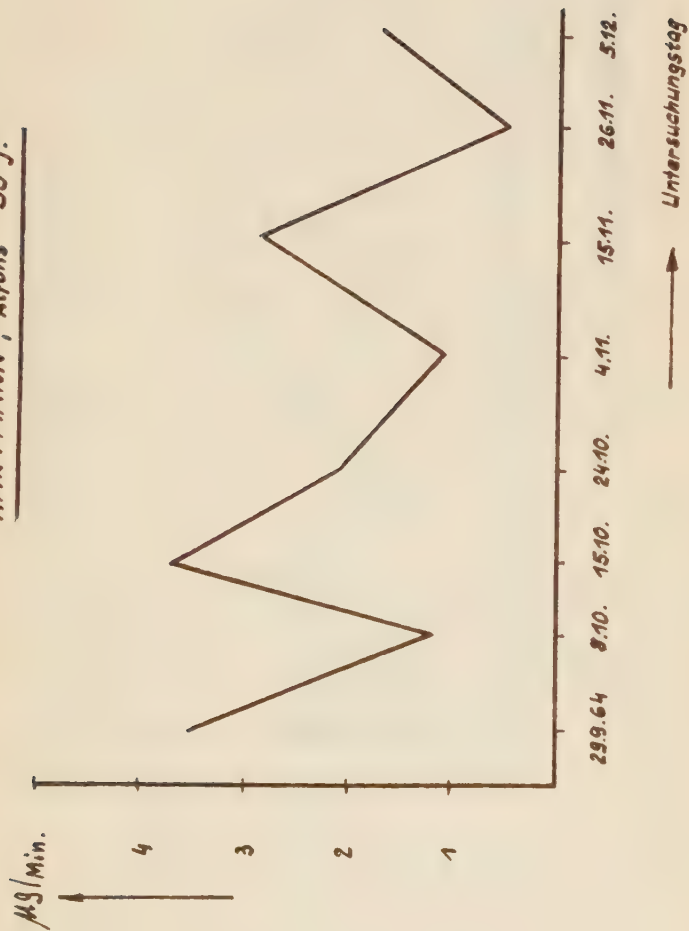
HARTMANN, Alfons 55 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min	
29. 9.64	1440	0,028	0,00465	5,120	3,555
8.10.	1620	0,009	0,00150	1,855	1,290
15.10.	1420	0,033	0,00500	5,429	3,770
24.10.	1100	0,022	0,00365	3,070	2,132
4.11.	1350	0,010	0,00165	1,702	1,183
15.11.	1460	0,023	0,00380	4,242	2,943
26.11.	1000	0,006	0,00100	0,765	0,531
5.12.	1250	0,016	0,00265	2,533	1,759

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,531 - 3,770 μ g/Min	2,145 μ g/Min
	0,765 - 5,429 mg/24Std.	3,0895 mg/24Std.

HARTMANN, Alfons 55 J.



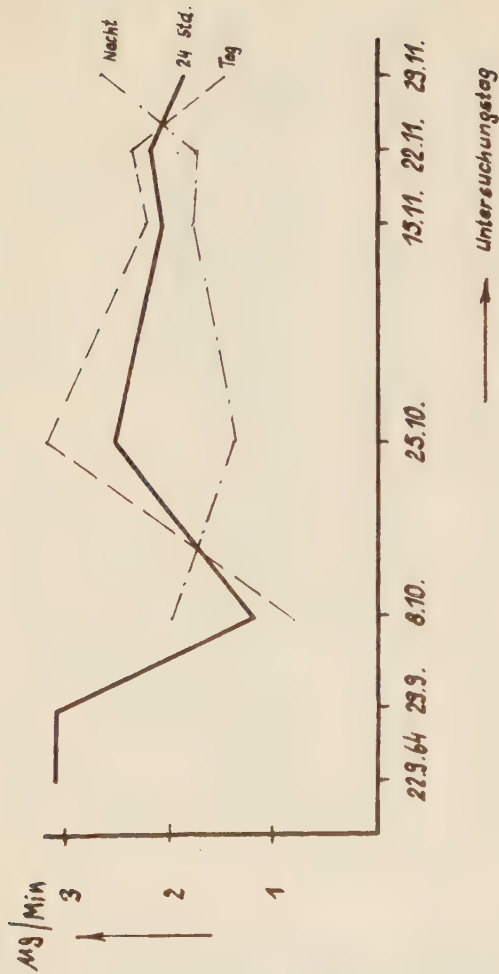
Fall 19 SCHEDER, Edmund 56 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag µg/Min	Nacht µg/Min	Gesamtausscheidung mg/24Std. µg/Min	
22. 9.64	1435	0,025	0,00415			4,554	3,162
29. 9.	1270	0,028	0,00465			4,515	3,136
8.10. T	625	0,010	0,00165				
N	630	0,012	0,00200	0,821	2,007	1,751	1,216
25.10. T	1300	0,019	0,00315				
N	800	0,007	0,00115	3,261	1,465	3,738	2,596
15.11. T	1250	0,014	0,00230				
N	900	0,008	0,00130	2,289	1,864	3,092	2,147
22.11. T	1240	0,015	0,00250				
N	700	0,010	0,00165	2,469	1,839	3,253	2,259
29.11. T	1200	0,010	0,00165				
N	1050	0,010	0,00165	1,577	2,759	2,838	1,971

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	0,821 - 3,261 µg/Min	2,083 µg/Min
22 - 6 Uhr	1,465 - 2,759 µg/Min	1,986 µg/Min
24 Stunden	1,216 - 3,162 µg/Min	2,355 µg/Min
	1,752 - 4,554 mg/24Std.	3,342 mg/24Std.

SCHEDER, Edmund 56J.



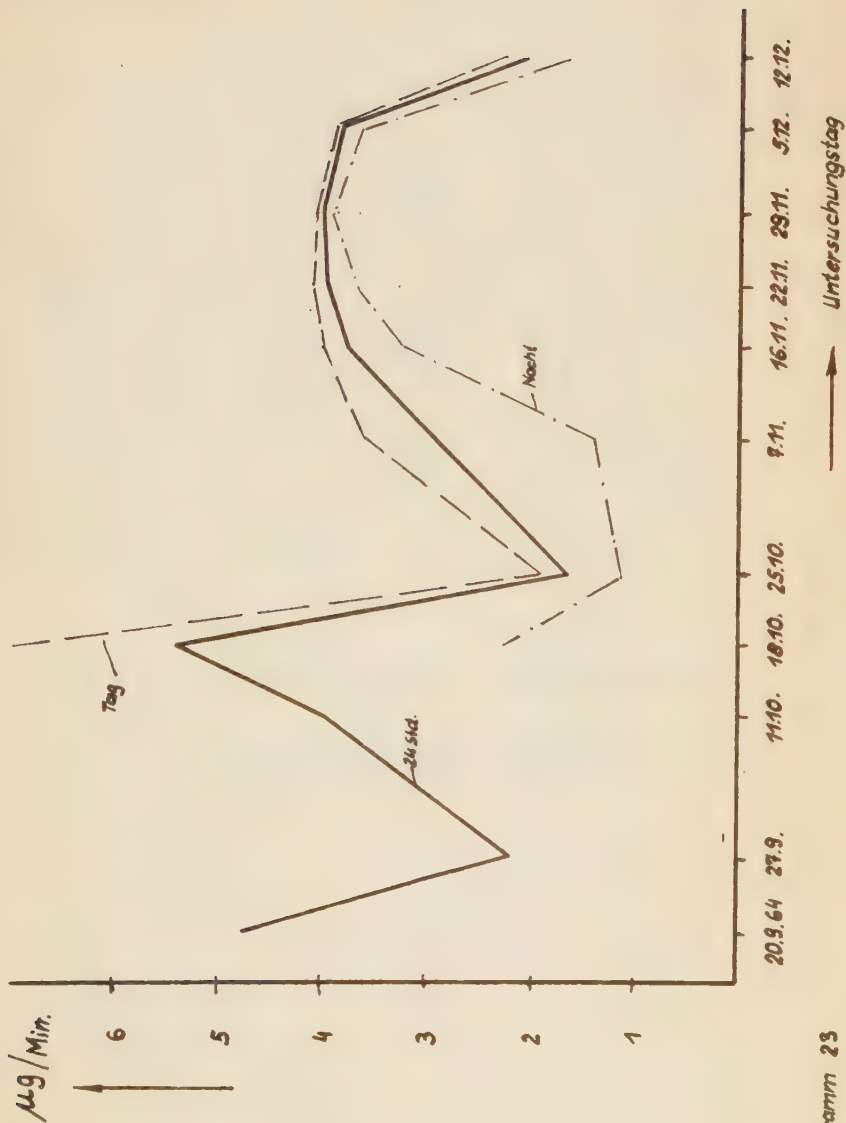
Fall 20 HÄDELT, Martin 58 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Tag µg/Min	Nacht µg/Min	Gesamtausscheidung mg/24Std. µg/Min	
20. 9.64	1740	0,031	0,00515			6,851	4,758
27. 9.	1600	0,016	0,00265			3,241	2,251
11.10.	1450	0,032	0,00530			5,876	4,081
18.10. T	1770	0,030	0,00500				
N	490	0,018	0,00300	7,049	2,342	7,891	5,479
25.10. T	1050	0,014	0,00230				
N	450	0,010	0,00165	1,923	1,183	2,413	1,676
7.11. T	1650	0,017	0,00280				
N	355	0,015	0,00250	3,679	1,414	4,211	2,924
16.11. T	1350	0,023	0,00380				
N	350	0,036	0,00600	4,086	3,345	5,528	3,839
22.11. T	1560	0,020	0,00335				
N	400	0,035	0,00585	4,162	3,727	5,780	4,014
29.11. T	1160	0,027	0,00450				
N	355	0,042	0,00700	4,158	3,958	5,891	4,091
5.12. T	1480	0,020	0,00335				
N	700	0,020	0,00335	3,949	3,735	5,584	3,878
12.12. T	1200	0,015	0,00250				
N	375	0,018	0,00300	2,389	1,792	3,154	2,190

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	1,923 - 7,649 µg/Min	3,924 µg/Min
22 - 6 Uhr	1,183 - 3,735 µg/Min	2,687 µg/Min
24 Stunden	1,676 - 5,479 µg/Min	3,561 µg/Min
	2,413 - 7,891 mg/24Std.	5,129 mg/24Std.

HÄDEL, Martin 58 J.



Fall 21

SCHMITT, Regine 59 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24 Std. μ g/Min.	
27. 9.64	770	0,071	0,01280	7,535	5,233
4.10.	650	0,024	0,00300	1,490	1,035
11.10.	980	0,032	0,00500	3,747	2,602
18.10.	1120	0,040	0,00665	5,695	3,955
25.10.	1050	0,025	0,00415	3,332	2,314
1.11.	550	0,028	0,00465	1,955	1,358
8.11.	1000	0,033	0,00500	3,823	2,655
15.11.	850	0,014	0,00230	1,495	1,038
22.11.	840	0,012	0,00200	1,284	0,892
29.11.	1130	0,017	0,00280	2,419	1,680
13.12.	1250	0,034	0,00565	5,400	3,750

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,892 - 5,233 μ g/Min	2,410 μ g/Min
	1,284 - 7,535 mg/24Std.	3,470 mg/24Std.

SCHMITT, Regine 59 J.

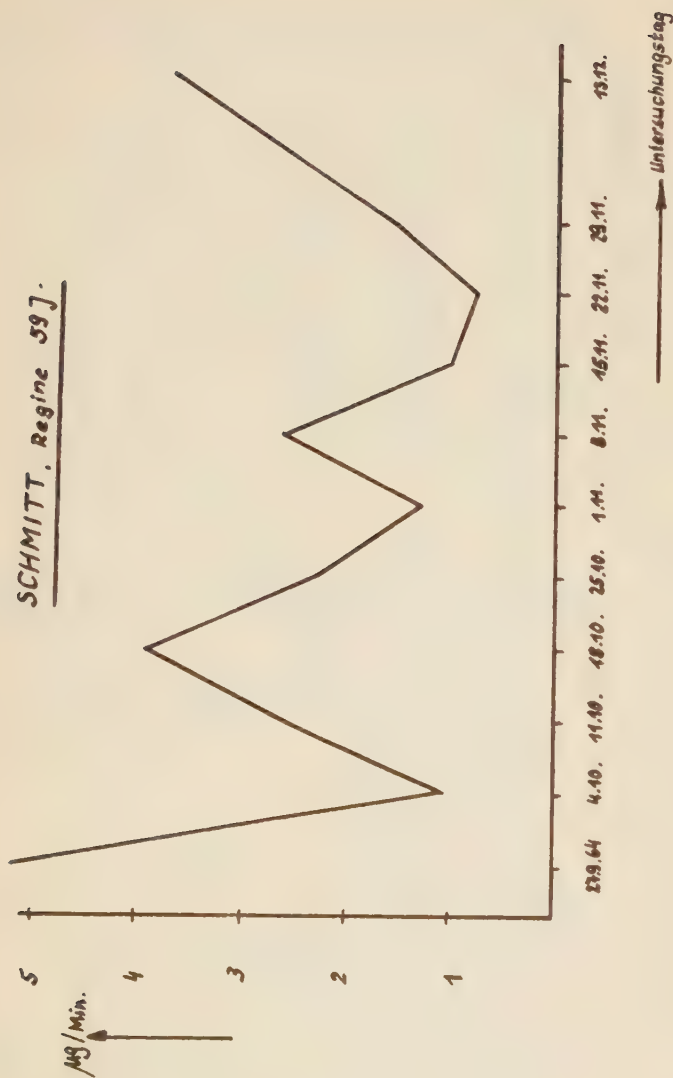


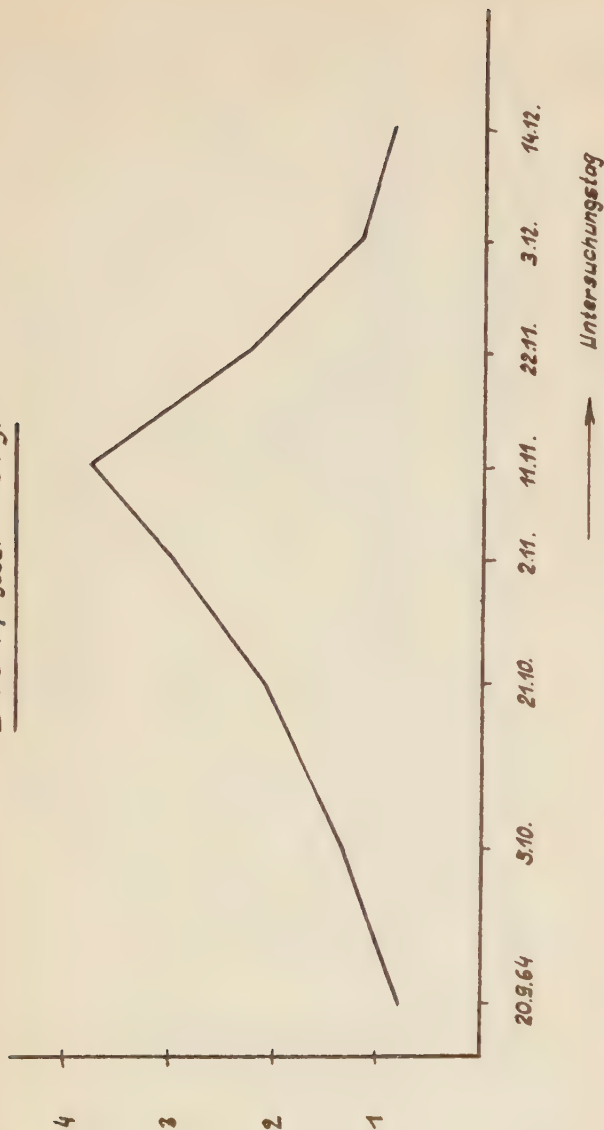
Diagramm 24

Fall 22 BECK, Josef 61 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mMol/l	Gesamtausscheidung mg/24Std. μ g/Min	
20. 9.64	1100	0,009	0,00150	1,261	0,876
5.10.	1130	0,014	0,00230	1,987	1,380
21.10.	1100	0,022	0,00365	3,040	2,132
2.11.	1260	0,027	0,00450	4,335	3,011
11.11.	1310	0,033	0,00550	5,509	3,826
22.11.	1080	0,025	0,00415	3,427	2,380
3.12.	1150	0,012	0,00200	1,758	1,221
14.12.	1115	0,010	0,00165	1,406	0,977

Übersicht:

Ausscheidungsdauer	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
24 Stunden	0,876 - 3,826 μ g/Min	1,975 μ g/Min
	1,261 - 5,509 mg/24Std.	2,844 mg/24Std.

$\mu\text{S/min.}$ BECK, Josef 61J.

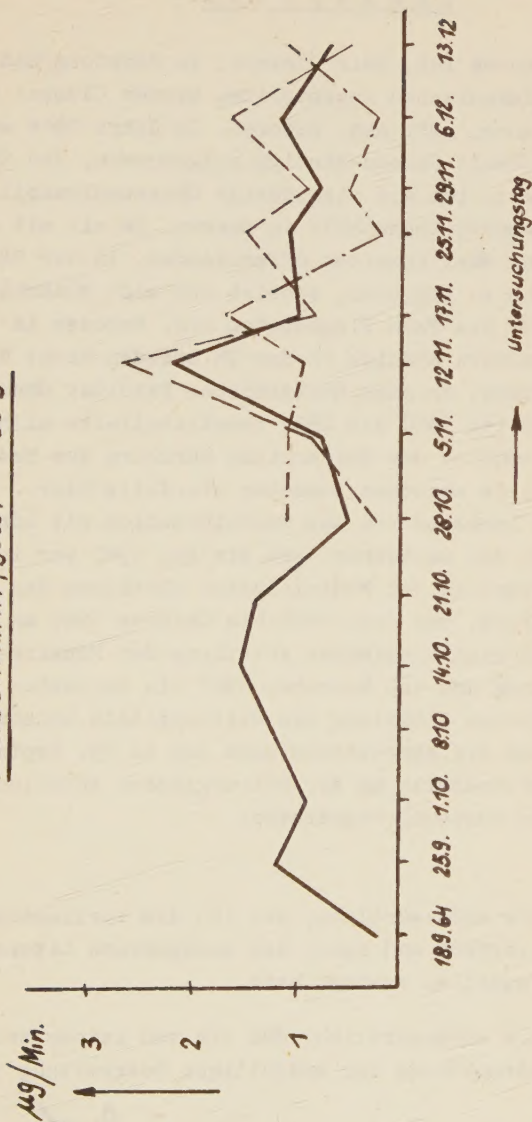
Fall 23 FLEISCHMANN, Josef 68 J.

Datum	Harn- menge	Extink- tion	C _M mmol/l	Tag µg/Min	Nacht µg/Min	Gesamtausscheidung mg/24Std. µg/Min	
18. 9.64	660	0,005	0,00080			0,404	0,280
25. 9.	1245	0,011	0,00180			1,713	1,190
1.10.	1390	0,008	0,00130			1,3817	0,959
8.10.	1350	0,014	0,00180			1,858	1,290
14.10.	1600	0,011	0,00180			2,188	1,529
21.10.	1500	0,015	0,00250			2,864	1,391
28.10. T	1230	0,002	0,00030	0,294	1,147	0,736	0,511
N	480	0,009	0,00150				
5.11. T	1400	0,005	0,00080	0,892	1,147	1,114	0,774
N	415	0,008	0,00130				
12.11. T	1400	0,015	0,00250	2,788	0,984	3,148	2,186
N	475	0,008	0,00130				
17.11. T	700	0,008	0,00130	0,725	1,720	1,521	1,056
N	600	0,011	0,00180				
25.11. T	1500	0,008	0,00130	1,553	0,229	1,601	1,111
N	480	0,002	0,00030				
29.11. T	1250	0,006	0,00100	0,995	0,599	1,243	0,863
N	470	0,005	0,00080				
6.12. T	820	0,016	0,00265	1,731	0,255	1,783	1,238
N	320	0,003	0,00050				
13.12. T	840	0,005	0,00080	0,535	1,227	1,102	0,766
N	230	0,020	0,00335				

Übersicht:

Ausscheidungszeit	Ausscheidungsbereich	mittlere Ausscheidung
6 - 22 Uhr	0,294 - 2,788 µg/Min	1,189 µg/Min
22 - 6 Uhr	0,229 - 1,720 µg/Min	0,913 µg/Min
24 Stunden	0,280 - 2,186 µg/Min	1,124 µg/Min
	0,404 - 3,148 mg/24Std.	1,619 mg/24Std.

FLEISCHMANN, Josef 68 J.



LEBENS LAUF

Am 9.8.1938 wurde ich, Rolf Clement, in Bernburg/Saale als Sohn des kaufmännischen Angestellten Werner Clement und dessen Ehefrau Anna, geb. Abe, geboren. Im Jahre 1944 wurde ich in die Grundschule Dessau-Ziebigk aufgenommen. Von 1952 bis 1956 absolvierte ich die vierjährige Oberschul Ausbildung an der Rosa-Luxemburg-Oberschule in Dessau. Da mir mit dem Abitur 1956 keine Möglichkeiten offenstanden, in der SBZ mit dem Medizinstudium zu beginnen, schrieb ich mich zunächst an der TH Dresden für das Fach Flugzeugbau ein. Nachdem im Verlaufe von acht Semestern Studium an der TH Dresden nicht die Möglichkeit bestand, an eine Medizinische Fakultät überzuwechseln, verließ ich 1960 die SBZ, immatrikulierte mich im Winterhalbjahr 1960 an der Universität Würzburg zum Medizinstudium und belegte alle weiteren Semester ebenfalls hier.

Im Juli 1966 beendete ich das Medizinstudium mit bestandenem Staatsexamen. Von September 1966 bis Mai 1967 war ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Abteilung des Julius-Spitals Würzburg, von Juni 1967 bis Oktober 1967 an der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik Würzburg und von November 1967 bis September 1968 an der Chirurgischen Abteilung des Julius-Spitals Würzburg tätig. Nach Erteilung der Approbation habe ich am 15. September 1968 eine Assistentenstelle an der Chirurgischen Abteilung des Julius-Spitals Würzburg angetreten.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine anderen Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Rolf Clement

OFFSETDRUCK BÖHLER

87 WÜRZBURG · WIRSBERGSTRASSE 10